

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

*Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid  
(SYMTUZA®)*

Janssen-Cilag GmbH

**Modul 4 A**

*Therapie einer Infektion mit dem humanen  
Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen  
und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem  
Körpergewicht von mindestens 40 kg)*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>13</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	14
4.2 Methodik .....	27
4.2.1 Fragestellung .....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	51
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	56
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	60
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	69
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	70
4.3.1.3.1 Ergebnisse klinisch relevanter und patientenrelevanter Endpunkte – RCT .....	72
4.3.1.3.1.1 Virologischer Rebound .....	73
4.3.1.3.1.2 Virologische Wirksamkeit .....	78
4.3.1.3.1.3 Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4 <sup>+</sup> -T- Zellzahl) .....	87

4.3.1.3.1.4	AIDS-definierende Ereignisse des Stadiums 4.....	92
4.3.1.3.1.5	Mortalität .....	96
4.3.1.3.1.6	Unerwünschte Ereignisse .....	99
4.3.1.3.1.7	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	106
4.3.1.3.1.8	Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 nach DAIDS .....	111
4.3.1.3.1.9	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.....	115
4.3.1.3.1.10	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse .....	120
4.3.1.3.1.11	Renale Endpunkte .....	127
4.3.1.3.1.12	Ossäre Endpunkte .....	137
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	148
4.3.1.3.2.1	Interaktionswahrscheinlichkeiten zwischen Behandlungseffekten und Subgruppenmerkmalen .....	151
4.3.1.3.2.2	Detaillierte Subgruppenanalyse für Endpunkte mit positivem Interaktionstest.....	152
4.3.1.3.2.3	Fazit der Effektmodifikationen durch Subgruppen .....	157
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	158
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	165
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	165
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	165
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	165
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	166
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	166
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	169
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	169
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	169
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	170
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	170
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	170
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	171
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	172
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	172
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	172
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	172
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	172
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	173
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	173
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	174
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	174
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	175
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	184
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	185
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	185

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	185
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	185
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	186
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	187
4.7	Referenzliste.....	187
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>191</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>197</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>200</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>201</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>220</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>237</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Überblick über die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	28
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung .....	31
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	54
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	61
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-12: Operationalisierung des virologischen Rebounds aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den virologischen Rebound in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-14: Ergebnisse für den virologischen Rebound (zum Schwellenwert $\geq 50$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
Tabelle 4-15: Ergebnisse für den virologischen Rebound (zu den Schwellenwerten $\geq 20$ bzw. $\geq 200$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Tabelle 4-16: Operationalisierung der virologischen Wirksamkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die virologische Wirksamkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-18: Ergebnisse für die virologische Wirksamkeit (zum Schwellenwert 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-19: Nebenanalyse – Ergebnisse für die virologische Wirksamkeit (zu den Schwellenwerten 20, 50 bzw. 200 HIV-1-RNA-Kopien/ml) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mittels FDA-Snapshot-Algorithmus.....	83
Tabelle 4-20: Sensitivitätsanalyse für Ersetzungsstrategien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85

Tabelle 4-21: Operationalisierung der immunologischen Wirksamkeit .....	87
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die immunologische Wirksamkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4 <sup>+</sup> -T-Zellzahl).....	89
Tabelle 4-24: Operationalisierung der AIDS-definierenden Ereignisse des Stadiums 4.....	92
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials der AIDS-definierenden Ereignisse des Stadiums 4.....	93
Tabelle 4-26: Ergebnisse zu AIDS-definierenden Ereignissen des Stadiums 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-27: Operationalisierung der Mortalität.....	96
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Mortalität .....	96
Tabelle 4-29: Ergebnisse zur Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunktes UE .....	99
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials der unerwünschten Ereignisse.....	100
Tabelle 4-32: Ergebnisse zur unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-33: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, differenziert nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten eines Studienarms auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-34: Unerwünschte Ereignisse der PT Diarrhö und Kopfschmerz des Schweregrades 3-4 .....	104
Tabelle 4-35: Operationalisierung der SUE .....	106
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials der SUE.....	107
Tabelle 4-37: Ergebnisse zur Gesamtrate der SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-38: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, differenziert nach SOC und PT, die bei $\geq 2$ der Patienten eines Studienarms auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-39: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse Grad 3-4 nach DAIDS....	111
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials der unerwünschten Ereignisse Grad 3-4 nach DAIDS.....	112
Tabelle 4-41: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 nach DAIDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Tabelle 4-42: Operationalisierung der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse .....	115
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.....	115
Tabelle 4-44: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117

Tabelle 4-45: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, differenziert nach SOC und PT, die bei $\geq 2$ der Patienten eines Studienarms auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119
Tabelle 4-46: Operationalisierung der UESI.....	120
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials der UESI.....	121
Tabelle 4-48: Ergebnisse zu UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122
Tabelle 4-49: Operationalisierung der renalen Endpunkte .....	127
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials der renalen Endpunkte .....	128
Tabelle 4-51: Ergebnisse zu renalen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	129
Tabelle 4-52: Ergebnisse zu renalen Parametern im Serum und Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130
Tabelle 4-53: Operationalisierung der ossären Endpunkte .....	137
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ossären Endpunkte .....	138
Tabelle 4-55: Ergebnisse zu ossären UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	139
Tabelle 4-56: Ergebnisse der ossären Parametern im Serum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	140
Tabelle 4-57: Übersicht der Interaktionswahrscheinlichkeiten zwischen dem vorliegenden Behandlungseffekt und dem untersuchten Subgruppenmerkmal patientenrelevanter Endpunkte.....	151
Tabelle 4-58: Subgruppenanalyse des Endpunktes „Immunologische Wirksamkeit (CD4 <sup>+</sup> -T-Zellzahl)“ zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	153
Tabelle 4-59: Subgruppenanalyse der „UESI – Hepatische Ereignisse“ zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	166
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	167
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	167
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	168
Tabelle 4-64: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	168
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	170
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	171
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	171
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	173
Tabelle 4-69: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF.....	177

Tabelle 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	185
Tabelle 4-71: Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in EMBASE .....	192
Tabelle 4-72: Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in Medline .....	194
Tabelle 4-73: Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library.....	195
Tabelle 4-74: Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov.....	197
Tabelle 4-75: Dokumentation der Recherche in EU-CTR.....	198
Tabelle 4-76: Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP .....	198
Tabelle 4-77: Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund.....	198
Tabelle 4-78: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-79: Suche nach RCT in Studienregistern – Liste der ausgeschlossenen Studien ..	202
Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TMC114IFD3013 (EMERALD).....	220
Tabelle 4-81: Unter Anwendung von DRV/COBI/FTC/TAF nicht erlaubte Begleitmedikation .....	225
Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TMC114IFD3013 (EMERALD).....	238

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....	56
Abbildung 4-2: CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl (in Zellen/mm <sup>3</sup> ) im zeitlichen Verlauf als geschätztes Mittel mit Interaktionsterm ( $\pm$ SE), basierend auf der MMRM-Analyse .....	90
Abbildung 4-3: eGFR basierend auf der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault (in ml/min) im zeitlichen Verlauf als geschätztes Mittel aus dem MMRM mit Interaktionsterm ( $\pm$ SE) .....	133
Abbildung 4-4: Urinprotein: Kreatinin-Ratio (UPCR in mg/g) im zeitlichen Verlauf als geschätztes Mittel aus dem MMRM mit Interaktionsterm ( $\pm$ SE) .....	134
Abbildung 4-5: Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio im Urin (in $\mu$ g/g) im zeitlichen Verlauf als geschätztes Mittel aus dem MMRM mit Interaktionsterm ( $\pm$ SE) .....	135
Abbildung 4-6: BMD der Hüfte (in g/cm <sup>2</sup> ) im zeitlichen Verlauf als geschätztes Mittel aus dem MMRM mit Interaktionsterm ( $\pm$ SE) basierend auf der ITT-Population.....	143
Abbildung 4-7: T-Score errechnet auf Grundlage der BMD der Hüfte im zeitlichen Verlauf als geschätztes Mittel aus dem MMRM mit Interaktionsterm ( $\pm$ SE) basierend auf der ITT-Population .....	144
Abbildung 4-8: BMD der Wirbelsäule (in g/cm <sup>2</sup> ) im zeitlichen Verlauf als geschätztes Mittel aus dem MMRM mit Interaktionsterm ( $\pm$ SE) basierend auf der ITT-Population.....	145
Abbildung 4-9: T-Score errechnet auf Grundlage der BMD der Wirbelsäule im zeitlichen Verlauf als geschätztes Mittel aus dem MMRM mit Interaktionsterm ( $\pm$ SE) basierend auf der ITT-Population .....	146
Abbildung 4-10: Patientenfluss in der EMERALD-Studie gemäß des Studienprotokolls ....	236

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
% -P.	Prozentpunkte
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (engl.: acquired immunodeficiency syndrome)
ANCOVA	Kovarianzanalyse (engl.: analysis of covariance)
ART	Antiretrovirale Therapie
ATV	Atazanavir
BMD	Knochenmineraldichte (engl.: bone mineral density)
BMI	Body-Mass-Index
bPI	Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl.: boosted protease inhibitor)
CD4	Differenzierungsmarker Nr. 4 (engl.: cluster of differentiation 4)
CDC	Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention (engl. Center for Disease Control and Prevention)
CDF	Veränderung der Werte vom Auswertungszeitpunkt zur Baseline-Visite (engl.: change from baseline)
CFB	Veränderung der Werte vom Auswertungszeitpunkt zur Baseline-Visite (engl.: change from baseline)
COBI	Cobicistat
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DAIDS	Divisions of AIDS
däгна	Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
EFV	Efavirenz
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl.: estimated glomerular filtration rate)

eGFR <sub>CrCG</sub>	eGFR erhoben anhand der Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel
eGFR <sub>CrCKD-EPI</sub>	eGFR erhoben anhand der Kreatinin-Clearance nach der Formel der "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration"
eGFR <sub>cystCG</sub>	eGFR erhoben anhand der Cystatin C-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel
eGFR <sub>cystCKD-EPI</sub>	eGFR erhoben anhand der Cystatin C-Clearance nach der Formel der "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration"
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
EU-CTR	Europäisches Register klinischer Studien (engl.: European Clinical Trial Register)
FDA	Food and Drug Administration
FDC	Fixdosiskombination (engl.: fix dose combination)
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	Internationale Plattform zur Registrierung klinischer Studien (engl.: International Clinical Trials Registry Platform)
IRIS	Immunrekonstitutionssyndrom
ITT	Engl.: Intention To Treat
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
LPV	Lopinavir
LS	Methode der kleinsten Quadrate (engl.: least squares)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
ml	Milliliter
MMRM	Gemischtes Effektmodell wiederholender Messungen (engl.: mixed effect model repeat measurement)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertsdifferenz
NVP	Nevirapin

NRTI	Nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor
OR	Quotenverhältnis (engl.: odds ratio)
PI	Protease-Inhibitor
PIP	Pädiatrischer Prüfplan (engl.: paediatric investigation plan)
PT	Bevorzugte Bezeichnung (engl.: preferred term)
RAM	Resistenz-assoziierte Mutationen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)
RAL	Raltegravir
RD	Risikodifferenz (engl. risk difference)
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (engl. ribonucleic acid)
RPV	Rilpivirin
RR	Relatives Risiko (engl.: risk ratio)
RTV	Ritonavir
SD	Standardabweichung (engl.: standard deviation)
SE	Standardfehler (engl.: standard error of the mean)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SOC	Systemorganklasse (engl.: system organ class)
STE	Surrogate threshold effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil
TLOVR	Zeit bis zum virologischen Versagen (engl. Time to Loss of Virologic Response)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Obere Normgrenze (engl.: upper limit of the normal range)
UPCR	Urinprotein:Kreatinin-Ratio (engl.: urine protein to creatinine ratio)

VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
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 des vorliegenden Nutzendossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens des Ein-Tabletten-Regimes Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-  
alafenamid (DRV/COBI/FTC/TAF) zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen  
Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie  
(zVT) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. Die Bewertung des medizinischen Nutzens  
und Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF erfolgt in Abhängigkeit des Alters und der  
Vorbehandlung der Patienten in den folgenden Teilpopulationen des Anwendungsgebietes:

- Teilpopulation A1 – Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene
  - zVT:  
Rilpivirin (RPV) oder Dolutegravir (DTG) in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga ([TAF oder Tenofoviridisoproxil (TDF)]/FTC oder Abacavir [ABC]/Lamivudin [3TC])
- Teilpopulation A2 – Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)
  - zVT:  
RPV oder DTG in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (TAF/FTC oder ABC/3TC)
- Teilpopulation A3 – Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene
  - zVT:  
Individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
- Teilpopulation A4 – Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)
  - zVT:  
Individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen

## **Evidenzprogramm und Datenquellen**

Die Zulassung von DRV/COBI/FTC/TAF zur Behandlung von antiretroviral nicht vorbehandelten und vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen mit einer HIV-Infektion erfolgte vorwiegend anhand von Phase-1-Bioäquivalenz- und Bioverfügbarkeitsstudien (TMC114FD2HTX1001, TMC114FD2HTX1002) sowie einer Phase-2-Studie (GS-US-299-0102) als Brücke zu den klinischen Entwicklungsprogrammen der Wirkstoffe DRV, COBI, FTC und TAF als Einzelsubstanzen bzw. fixe Wirkstoffkombinationen (DRV/COBI, FTC/TAF) [1].

Daten zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von DRV/COBI/FTC/TAF wurden für die Zulassung vorwiegend aus vorherigen Studien mit DRV/Ritonavir (RTV) bzw. Elvitegravir (EVG)/COBI/FTC/TAF extrapoliert und durch die Ergebnisse einer Phase-2-Studie (GS-US-299-0102) gestützt [1].

Über die von der Zulassungsbehörde geforderte Evidenz hinaus stehen für die Nutzenbewertung mit den Studien AMBER und EMERALD klinische Ergebnisse aus zwei Phase-3-Studien zur Verfügung [2, 3]. In beiden Fällen handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien (engl. randomized controlled trial, RCT), in denen Wirksamkeit und Sicherheit von DRV/COBI/FTC/TAF über einen Zeitraum von 48 Wochen untersucht wurde. Ansonsten unterscheiden sich die Studien bezüglich der Vortherapie der eingeschlossenen Patienten (AMBER: antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene; EMERALD: antiretroviral vorbehandelte Erwachsene) und der in der Studie eingesetzten Vergleichsintervention (AMBER: Kombination aus DRV/COBI und FTC/TDF; EMERALD: Fortführung der bisherigen antiretroviralen Therapie (ART) bestehend aus einem pharmakokinetisch verstärkten Proteaseinhibitor (engl. boosted protease inhibitor, bPI) in Kombination mit FTC/TDF).

## **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Eingeschlossen wurden Studien mit DRV/COBI/FTC/TAF als freie oder fixe Wirkstoffkombination im randomisierten, kontrollierten Design, sofern sie ganz oder teilweise innerhalb einer oder mehrerer der oben aufgeführten Teilpopulationen des Anwendungsgebietes von DRV/COBI/FTC/TAF durchgeführt wurden, sowie die Dosierung von DRV/COBI/FTC/TAF in den Studien den Vorgaben der Fachinformation entsprach.

Weiterhin musste in den Studien in zumindest einem Studienarm die vom G-BA (Gemeinsamen Bundesausschuss) für die jeweilige Teilpopulation festgelegte zVT untersucht worden sein, sodass ein Vergleich von DRV/COBI/FTC/TAF und der zVT möglich war. Im Fall der individuellen ART als zVT wurden Studien auch dann eingeschlossen, wenn nur eine Teilmenge der für die ART zur Verfügung stehenden Therapieoptionen in der Studie untersucht wurden.

In Anlehnung an die Leitlinie der European Medicines Agency (EMA) zur klinischen Erprobung medizinischer Produkte zur Behandlung von HIV musste der Zeitraum, in dem

DRV/COBI/FTC/TAF und zVT verglichen wurden, mindestens 48 Wochen betragen. Relevante Studien mussten zudem die Ergebnisse von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt berichten.

Schließlich musste für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung eine Publikation mit ausführlicher Ergebnisdarstellung vorliegen, z.B. ein Studienbericht, eine Volltextpublikation oder ein Studienregistereintrag mit Ergebnisdarstellung.

Ausgeschlossen wurden Studien, sofern sie nicht alle genannten Einschlusskriterien erfüllten.

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

Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für die eingeschlossenen Studien einzeln beschrieben und bewertet. Die Bewertung der Aspekte erfolgt getrennt auf Studien- sowie auf Endpunktebene. Die Ergebnisse wurden in den Bewertungsbögen der Dossievorlage dokumentiert.

Bei der einzigen in die Nutzenbewertung von DRV/COBI/FTC/TAF eingeschlossenen Studie, der EMERALD-Studie, handelt es sich um eine RCT. Sie entspricht dem höchsten Evidenzgrad der Evidenzklassifizierung nach § 5 Nr. 6 der AM-NutzenV. Darüber hinaus weist die Studie sowohl endpunktübergreifend als auch bei allen Wirksamkeitsendpunkten und den meisten Sicherheitsendpunkten ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussage-sicherheit auf.

Es erfolgt eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der EMERALD-Studie für die in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführten patientenrelevante Endpunkte. Als Datengrundlage dienen insbesondere der Studienbericht samt Appendizes sowie weitere Analysen, die *post hoc* für das vorliegende Nutzendossier durchgeführt wurden.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren wurden ergänzend zu den Ergebnissen der gesamten Studie auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „Region“ dargestellt.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von DRV/COBI/FTC/TAF konnte ausschließlich für Teilpopulation A3 (Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion) eine relevante RCT identifiziert werden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in Betracht kommt. Auch wenn für die übrigen Teilpopulationen trotz systematischer Informationsbeschaffung keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens identifiziert werden konnten, ist DRV/COBI/FTC/TAF auch in diesen Patientengruppen als sicheres und wirksames Arzneimittel anzusehen, dessen medizinischer

Nutzen und Stellenwert durch die in der Zulassung vorgelegten Studien nachgewiesen ist (vgl. auch den vorangegangenen Abschnitt zu Datenquellen).

Der besseren Übersichtlichkeit halber wird die Darstellung in diesem Abschnitt auf Teilpopulation A3 beschränkt, da nur für diese Patientengruppe Ergebnisse vorliegen, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF geeignet sind.

Bei der für Teilpopulation A3 identifizierten Studie handelt es sich um die multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-3-Studie EMERALD im offenen Parallelgruppendesign. In der EMERALD-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit eines Wechsels auf die fixe Wirkstoffkombination DRV/COBI/FTC/TAF mit der Fortführung der bisherigen ART bestehend aus einem bPI in Kombination mit FTC/TDF bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion verglichen. Als bPI wurden DRV, Atazanavir (ATV) oder Lopinavir (LPV) in Kombination mit den pharmakokinetischen Verstärkern COBI oder RTV eingeschlossen.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1, wobei 766 Patienten in den DRV/COBI/FTC/TAF-Arm und 383 Patienten in den Kontrollarm randomisiert wurden. Die Randomisierung war stratifiziert nach bPI zum Zeitpunkt der Screeningvisite. Insgesamt brachen in beiden Studienarmen 8 Patienten die Studie ab, bevor sie ihre erste Studienmedikation erhielten. Daraus resultierten 763 Patienten in dem DRV/COBI/FTC/TAF-Arm und 378 Patienten im Kontrollarm für die Intention-To-Treat-Population (ITT-Population).

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit virologischem Rebound (durch zwei Tests bestätigte Viruslast  $\geq 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml; RNA: Ribonukleinsäure) bis Woche 48. Bei 2,5% der Patienten im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm und bei 2,1% der Patienten im Kontrollarm wurde bis Woche 48 ein virologischer Rebound festgestellt (RR [95%-KI]: 1,18 [0,52; 2,66];  $p=0,6960$ ). Darüber hinaus konnte anhand der Ergebnisse des Endpunkts auch die Nichtunterlegenheit von DRV/COBI/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bisherigen Therapie nachgewiesen werden.

Neben dem virologischen Rebound wurde die virologische Wirksamkeit auch anhand des Anteils der Patienten mit virologischem Erfolg (Viruslast  $< 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml zum Auswertungszeitpunkt in Woche 48) bestimmt. Diese Analyse zeigte ebenfalls vergleichbare Raten in beiden Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,98; 1,05];  $p=0,3891$ ).

Die immunologische Wirksamkeit wurde in der EMERALD-Studie anhand der Veränderung der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl (Lymphozyten mit Differenzierungsmarker Nr. 4, engl.: cluster of differentiation 4) im Behandlungszeitraum untersucht. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen (Differenz der mittleren change from baseline CFB [95%-KI]: 13,781 [-4,851; 32,413];  $p=0,1470$ ).

„Acquired Immune Deficiency Syndrome“ (AIDS)-definierende Ereignisse des Stadiums 4 wurden im Verlauf der EMERALD-Studie weder unter DRV/COBI/FTC/TAF noch unter der Kontrollintervention beobachtet.

Ebenso traten in beiden Behandlungsgruppen während des Studienverlaufs auch keine Todesfälle auf.

Bei der Bewertung der unerwünschten Ereignisse (UE) ist grundsätzlich das Verzerrungspotential zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF zu beachten, welches durch das Zusammenspiel des offenen Studiendesigns und des Vergleichs eines Wechsels der Therapie (DRV/COBI/FTC/TAF) mit der Fortführung der bisherigen Therapie (Kontrolle) entsteht. Diese Verzerrung beruht darauf, dass UE üblicherweise vor allem in den ersten Wochen und Monaten nach Therapiebeginn bzw. Therapiewechsel auftreten und anschließend wieder verschwinden oder sich abschwächen. Übertragen auf die EMERALD-Studie bedeutet dies, dass hier der Kontrollarm von vorne herein im Vorteil gegenüber dem DRV/COBI/FTC/TAF-Arm war. Schließlich waren diese frühen UE bei der Kontrollbehandlung bereits vor dem eigentlichen Beginn der Studie aufgetreten, während sie bei DRV/COBI/FTC/TAF im Zeitraum der Studie zu erwarten waren. Insbesondere können von der Verzerrung durch das offene Studiendesign und den Wechsel/Nicht-Wechsel der Therapie letztlich UE betroffen sein, die einer subjektiven Bewertung durch den Patienten und/oder den Arzt unterliegen. Dieser Effekt kommt umso stärker zum Tragen, je stärker ein Ereignis subjektiv durch Patienten und/oder Arzt bewertet wird (siehe hierzu auch den folgenden Abschnitt „Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen“). Im vorliegenden Fall handelt es sich hierbei insbesondere um die Gesamtrate der UE sowie um Therapieabbrüche wegen UE. Aber auch einzelne spezifische UE können von dieser Verzerrung betroffen sind. Schwerere bzw. schwerwiegendere UE sind üblicherweise eher frei von einer subjektiven Bewertung, so dass hier nicht zwangsläufig mit einem hohen Verzerrungspotential zu rechnen ist.

Bemerkenswert ist, dass trotz dieser Verzerrung zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse in beiden Behandlungsarmen nach 48 Wochen vergleichbar war (RR [95%-KI]: 1,00 [0,94; 1,05]; p=0,8810). Ebenso waren auch der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (RR [95%-KI]: 0,96 [0,55;1,68]; p=0,8950), der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE der Grade 3–4 nach Divisions of AIDS (DAIDS) (RR [95%-KI]: 0,83 [0,54, 1,27]; p=0,3964) sowie der Anteil der Patienten, die infolge eines UE die Therapie abgebrochen hatten (RR [95%-KI]: 1,09 [0,38; 3,11]; p=0,8723), in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die in der Studie am häufigsten aufgetretenen UE waren Nasopharyngitis (Interventionsarm: 10,6% vs. Vergleichsarm: 10,3%) und Infektionen der oberen Atemwege (10,6% vs 10,3%) aus der Systemorganklasse (SOC) „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Am zweithäufigsten wurde das Auftreten von Rückenschmerzen (Interventionsarm: 7,1% vs. Vergleichsarm: 5,6%) und Osteopenien (Interventionsarm: 5,0% vs. Vergleichsarm: 5,6%) aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ beobachtet. Des Weiteren waren Diarrhöen (Interventionsarm: 7,9% vs. Vergleichsarm: 4,2%; SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), ein Vitamin-D-Mangel (Interventionsarm: 6,6% vs. Vergleichsarm: 7,1%; SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) und Kopfschmerzen (Interventionsarm: 7,6% vs. Vergleichsarm: 4,2%; SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) die am meisten

beobachteten unerwünschten Ereignisse, die wie auch Rückenschmerzen etwas häufiger im Interventions- als im Kontrollarm auftraten. Um die statistisch signifikanten Ereignisse bezüglich der aufgetretenen „Diarrhöen“ und „Kopfschmerz“ auf Schweregrade zu untersuchen, wurde eine zusätzliche Analyse nach Schweregraden durchgeführt. Diese ergab, dass es sich bei den Ereignissen hauptsächlich um Grad 1-2 UE handelte. Sowohl im DRV/COBI/FTC/TAF- als auch im Kontrollarm kam es nur zu einem Ereignis von „Diarrhöen“ mit Grad 3-4 (0,1% vs 0,3%). Des Weiteren trat in beiden Studienarmen kein „Kopfschmerz“ des Schweregrades 3-4 auf. Zudem ist bei diesen sehr subjektiven Ereignissen das angesprochene hohe Verzerrungspotential zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF zu berücksichtigen.

Weiterhin wurden im Rahmen der EMERALD-Studie eine Reihe von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI) erhoben. Lediglich bei zwei der untersuchten UESI, bei „Lipidanomalien“ und „Hautausschlag“, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In beiden Fällen war der Anteil der Patienten mit Ereignis in der DRV/COBI/FTC/TAF-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe (RR [95%-KI]: 2,08 [1,06; 4,10]; p=0,0294 bzw. RR [95%-KI]: 2,17 [1,02; 4,63]; p=0,0392). Eine Analyse nach Schweregrad der UESI ergab, dass es sich bei den Ereignissen in beiden Armen um Grad 1–2 UESI handelte. Grad 3 „Lipidanomalien“ lagen im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm bei 0,9% im Vergleich zu 0,5% in der Kontrollgruppe vor. Es gab keine „Lipidanomalien“ mit Grad 4 in beiden Studienarmen. Bezüglich „Lipidanomalien“ ist zudem zu beachten, dass sich dieses UESI fast ausschließlich aus Ereignissen zusammensetzt, die auf Laborparametern oder anderen Surrogatparametern basieren. Zu „Hautausschlag“ lagen in beiden Studienarmen keine Ereignisse mit Grad 3–4 vor.

Die Bestimmung der renalen Sicherheit und Verträglichkeit von DRV/COBI/FTC/TAF erfolgte im Rahmen der EMERALD-Studie anhand des Auftretens renaler UE und der Auswertung verschiedener Kernparameter der renalen Funktionsfähigkeit. Während bezüglich des Auftretens renaler UE keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurden (RR [95%-KI]: 1,29 [0,46; 3,59]; p=0,6270), zeigte sich bei der Auswertung der Urinprotein:Kreatinin-Ratio (UPCR) sowie der Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio nach 48 Wochen eine deutliche Verbesserung der renalen Funktionsfähigkeit im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm gegenüber der Fortführung der bisherigen Therapie aus bPI + FTC/TDF (Differenz der mittleren CFB der UPCR [95%-KI]: -33,51 mg/g [-45,14; -21,88]; p<0,0001 bzw. Differenz der mittleren CFB der Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio [95%-KI]: -3.342 µg/g [-4.075; -2.610]; p<0,0001). Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate basierend auf der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault (eGFR<sub>CrCG</sub>) war nach 48 Wochen unter DRV/COBI/FTC/TAF niedriger als in der Kontrollgruppe, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen jedoch nicht signifikant (Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: -0,712 ml/min [-2,331; 0,907]; p=0,3883).

Neben der renalen Sicherheit wurden in der EMERALD-Studie auch die Auswirkungen der Therapie auf den Knochenmetabolismus untersucht. Hierzu wurden das Auftreten ossärer UE und verschiedene Kernparameter des Knochenmetabolismus analysiert. Während bezüglich des

Auftretens ossärer UE keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurden (RR [95%-KI]: 1,04 [0,68; 1,61];  $p=0,8456$ ), zeigte sich eine signifikante Zunahme der absoluten Knochenmineraldichte (BMD, engl.: bone mineral density) und normalisierten Knochenmineraldichte (T-Score) von Hüfte und Wirbelsäule in der Interventions- gegenüber der Kontrollgruppe bis Woche 48 ( $BMD_{H\ddot{u}fte}$ : Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: 0,016 g/cm<sup>2</sup> [0,011; 0,021];  $p < 0,0001$  und  $T-Score_{H\ddot{u}fte}$ : Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: 0,112 [0,075; 0,149];  $p < 0,0001$  bzw.  $BMD_{Wirbels\ddot{a}ule}$ : Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: 0,021 g/cm<sup>2</sup> [0,014; 0,028];  $p < 0,0001$  und  $T-Score_{Wirbels\ddot{a}ule}$ : Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: 0,189 [0,125; 0,254];  $p < 0,0001$ ). Zusammenfassend zeigte sich anhand der Knochenmineraldichte von Hüfte und Wirbelsäule, dass DRV/COBI/FTC/TAF unerwünschte Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel signifikant verminderte, somit eine Normalisierung der unter HIV-1-Langzeittherapie beeinträchtigten Knochenmineraldichte ermöglicht, was langfristig zu einer Reduktion ossärer UE führen kann. Diese Verbesserung ist durch die Substitution von TDF durch TAF, wie in Modul 3 und Modul 4 dargestellt, zu erklären.

In der Studie EMERALD wurden die versorgungsrelevanten Endpunkte Adhärenz und Resistenzentstehung untersucht. Hinsichtlich Adhärenz zeigte sich ein numerischer Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zugunsten des Ein-Tabletten Regimes DRV/COBI/FTC/TAF. Ein statistisch signifikanter Unterschied ist aufgrund des strikten Rahmens der klinischen Studie schwer zu erreichen, da die Medikation und regelmäßige Einnahme in klinischen Studien bei allen Studienteilnehmern stärker kontrolliert werden. Eine entsprechende Untersuchung der Adhärenz könnte deshalb nur in der Versorgungsrealität abgebildet werden. Resistenzen gegenüber den Einzelbestandteilen wurden weder im Interventions- noch im Kontrollarm der EMERALD-Studie beobachtet. Dies hebt besonders die Wirksamkeit und den Wert einer PI-haltigen ART insbesondere eines PI-haltigen Ein-Tabletten-Regimes für den Versorgungsalltag hervor.

Die Homogenität der Studieneffekte bezüglich möglicher Effektmodifikatoren wurde in der EMERALD-Studie anhand der Subgruppenmerkmale „Alter“, „Geschlecht“ und „Region“ geprüft. Einzelne Interaktionstests zeigten ein positives Ergebnis und damit eine potenzielle Effektmodifikation in der jeweiligen Subgruppe. Bei eingehender Betrachtung der Einzelumstände war bei allen diesen Fällen ein Zufallsergebnis und nicht eine tatsächliche Effektmodifikation anzunehmen. Somit ist von einem homogenen Effekt über alle untersuchten Subgruppen auszugehen.

## **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

### ***Teilpopulation A1: Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene***

In dieser Teilpopulation konnten keine relevanten RCT identifiziert werden, die zum Nachweis des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF geeignet sind. Zwar wurde mit der AMBER-Studie eine robuste und aussagekräftige Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von DRV/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen

durchgeführt [2], diese kann in der Nutzenbewertung aus formalen Gründen aber nicht herangezogen werden, da der Vergleichsarm der Studie nicht mit der vom G-BA festgelegten zVT übereinstimmt. Unabhängig von der Einschätzung zum Zusatznutzen – und zudem durch die europäische Zulassungsbehörde bestätigt [1] –, ist DRV/COBI/FTC/TAF in der Teilpopulation der antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion dennoch als wirksames und sicheres Arzneimittel anzusehen.

Die Ergebnisse der AMBER-Studie zeigen darüber hinaus die Vorteile, die sich aus der Anwendung der fixen Wirkstoffkombination aus DRV/COBI/FTC/TAF gegenüber der Anwendung der Kombination aus DRV/COBI und FTC/TDF ergeben [2]. Insbesondere zeigten die Patienten im Interventionsarm ein deutlich positiveres renales und ossäres Sicherheitsprofil als die Patienten im Kontrollarm.

Erkennbar wird dies einerseits an den Unterschieden bezüglich verschiedener Kernwerte der renalen Funktionsfähigkeit. So war beispielweise die Veränderung in der renalen Funktionsfähigkeit, gemessen an der UPCR sowie dem Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio, nach 48 Wochen bei Patienten im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm statistisch signifikant besser (-15,72 mg/g vs -10,53 mg/g,  $p=0,033$ ; -30,42 $\mu$ g/g vs 18,36 $\mu$ g/g,  $p>0,001$ ). Des Weiteren wurden mehr renale UE bei Patienten in der Kontrollgruppe (0,6% vs 2,2%) beobachtet.

Zudem zeigen auch verschiedene Kernwerte der ossären Verträglichkeit bzw. Sicherheit im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm nach 48 Wochen eine deutliche Verbesserung gegenüber dem Kontrollarm. Beispielsweise war der Anteil der Patienten mit einem ossären UE im Kontrollarm höher als im Interventionsarm (10,7% vs 7,7%). Auch konnten bei 12,5% (Hüfte) bzw. 12,5% (Wirbelsäule) der Patienten im Interventionsarm Verbesserungen der BMD um  $\geq 3\%$  beobachtet werden, während dies im Kontrollarm nur bei 2,4% (Hüfte) bzw. 4,7% (Wirbelsäule) der Patienten der Fall war. Gleichzeitig lag der Anteil der Patienten, deren BMD sich um  $\geq 3\%$  verschlechterte, im Kontrollarm mit 44,7% (Hüfte) bzw. 41,2% (Wirbelsäule) deutlich höher als unter DRV/COBI/FTC/TAF (12,7% [Hüfte] bzw. 27,1% [Wirbelsäule]).

Bei verbesserter renaler und ossärer Sicherheit und Verträglichkeit zeigte sich DRV/COBI/FTC/TAF darüber hinaus nach 48 Wochen als zumindest vergleichbar in Bezug auf die virologische (virologischer Erfolg (RD [95%-KI]): 2,7 Prozentpunkte (%-P.) [-1,6; 7,1],  $p=0,111$ ) und immunologische Wirksamkeit (Differenz der mittleren CFB [95%-KI] der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl: 18,48 Zellen/mm<sup>3</sup> [-10,595; 47,550],  $p=0,213$ ).

Wie bereits beschrieben, entspricht die im Vergleichsarm der AMBER-Studie verwendete Kombination von Wirkstoffen nicht der vorgegebenen zVT zur Ableitung des Zusatznutzens. Aus diesem Grund kann gegenüber dieser zVT der Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion auf Basis der vorhandenen Evidenz nicht belegt werden.

### ***Teilpopulation A3: Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene***

Zur Bewertung des Zusatznutzens in der Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion wird die randomisierte, kontrollierte und offene EMERALD- Studie herangezogen. In dieser Studie werden Wirksamkeit und Sicherheit des Wechsels auf DRV/COBI/FTC/TAF mit der Fortführung der bisherigen patientenindividuellen antiretroviralen Therapie bestehend aus bPI + FTC/TDF verglichen.

Somit deckt der Vergleichsarm der Studie die festgelegte zVT für diese Teilpopulation zumindest in Teilen ab. Unklar bleibt, ob bei den Patienten in der Studie eine medizinisch notwendige Indikation zur Umstellung auf eine neue Therapie vorlag.

### ***Morbidität***

Die virologische Wirksamkeit wurde im Rahmen der EMERALD-Studie als Anteil der Patienten mit virologischem Rebound ( $\geq 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml zu beliebigem Zeitpunkt innerhalb der Studiendauer) und als Anteil der Patienten mit virologischem Erfolg bzw. virologischem Versagen (nach Snapshot-Algorithmus der US Food and Drug Administration [FDA]; im Wesentlichen  $< 50$  bzw.  $\geq 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml zum Auswertungszeitpunkt) ausgewertet. In beiden Endpunkten zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Da die obere Grenze des 95%-KI der Risikodifferenz (RD) des bestätigten virologischen Rebounds innerhalb der 48-wöchigen Behandlungsperiode die zuvor festgelegte Irrelevanzschwelle von 4,0 Prozentpunkten (%-P.) nicht überschritt, konnte darüber hinaus die Nichtunterlegenheit von DRV/COBI/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bisherigen Therapie aus bPI + FTC/TDF festgestellt werden.

In Bezug auf die immunologische Wirksamkeit, die anhand der Veränderung der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl ausgewertet wurde, ergaben sich im Untersuchungszeitraum keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. AIDS-definierende Ereignisse des Stadiums 4 traten im Behandlungszeitraum bei keinem der untersuchten Patienten auf.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass bezüglich der Endpunktkategorie Morbidität keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen feststellbar sind. Aus diesem Grund kann ein Zusatznutzen/größerer Schaden in der Endpunktkategorie Morbidität auf Basis der vorhandenen Evidenz nicht belegt werden.

### ***Mortalität***

Im Verlauf der EMERALD-Studie waren bis Woche 48 weder im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm noch im Vergleichsarm Patienten verstorben.

Aus diesem Grund kann ein Zusatznutzen/größerer Schaden in der Endpunktkategorie Mortalität auf Basis der vorhandenen Evidenz nicht belegt werden.

### *Lebensqualität*

Es wurden im Rahmen der EMERALD-Studie keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Auf Basis der vorhandenen Evidenz in der vorliegenden Studie kann ein Zusatznutzen/größerer Schaden in der Endpunktkategorie Lebensqualität nicht belegt werden.

### *Nebenwirkungen*

Trotz des erhöhten Verzerrungspotentials zuungunsten der Intervention für UE ist es bemerkenswert, dass die Gesamtrate der UE im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm niedriger lag als im Kontrollarm. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant. Die in der Studie am häufigsten aufgetretenen UE waren Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Diarrhö und Kopfschmerz. Diarrhö und Kopfschmerz traten im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm signifikant häufiger auf als im Kontrollarm. Es handelte sich hierbei jedoch hauptsächlich um Grad 1-2 UE. Hinsichtlich der UE „Diarrhöen“ vom Grad 3-4 traten im Interventionsarm sogar weniger Ereignisse auf als im Kontrollarm. Zudem handelt es sich bei „Diarrhöen“ und „Kopfschmerz“ um Ereignisse, die sehr stark einer subjektiven Bewertung unterliegen, so dass das oben genannte hohe Verzerrungspotential zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF hier insbesondere zum Tragen kommt.

In Bezug auf das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) wurden im Rahmen der EMERALD-Studie keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet. Ebenso war auch der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE der Grade 3–4 nach DAIDS in DRV/COBI/FTC/TAF- und Kontrollarm vergleichbar.

Im Rahmen der EMERALD-Studie wurden außerdem eine Reihe UESI ausgewertet. Für die meisten der in dieser Gruppe ausgewerteten UESI ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, lediglich für die UESI „Lipidanomalien“ und „Hautausschlag“ wurden signifikante Unterschiede zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF beobachtet. Es handelte sich hier überwiegend um UESI vom Grad 1-2. Nur in der Gruppe der „Lipidanomalien“ traten auch Ereignisse mit Grad 3 auf. Diese wurden in beiden Studienarmen DRV/COBI/FTC/TAF vs Kontrollarm vergleichbar selten beobachtet.

Das Ein-Tabletten-Regime DRV/COBI/FTC/TAF enthält als Sockeltherapie mit nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI) neben FTC das neuartige TAF, wodurch die mit der Anwendung von TDF assoziierten nephrotoxischen Effekte ganz verhindert oder zumindest vermindert werden sollten. Tatsächlich zeigen sich verschiedene Kernparameter der Nierenfunktion wie z.B. die UPCR oder die Beta-2-

Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio in der EMERALD-Studie im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm deutlich verbessert gegenüber der Fortführung der bisherigen ART. Neben den Parametern der renalen Verträglichkeit zeigten auch die absolute (BMD) und normalisierte (T-Score) Veränderung der Knochenmineraldichte in Hüfte und Wirbelsäule signifikant verbesserte Werte zu Woche 48 unter DRV/COBI/FTC/TAF als unter der bisherigen ART.

Insgesamt zeigt der Vergleich des Wechsels der Therapie auf DRV/COBI/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bisherigen individuellen ART bestehend aus bPI und FTC/TDF einen vergleichbaren medizinischen Nutzen hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Zwar wurden in einigen wenigen Fällen (Diarrhö, Kopfschmerz, Hautausschlag) statistisch signifikante höhere Inzidenzen des jeweiligen UE beobachtet, diese waren allerdings vom milden oder moderatem Ausmaß. Zudem ist die Auswertung gerade dieser UE durch das Design der EMERALD-Studie, wie oben beschreiben, sehr stark zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF verzerrt.

Aus diesem Grund kann ein Zusatznutzen/größerer Schaden in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen auf Basis der vorhandenen Evidenz nicht belegt werden.

### *Fazit*

DRV/COBI/FTC/TAF erweist sich in der EMERALD-Studie als wirksames und sicheres Arzneimittel, dessen patientenrelevanter medizinischer Nutzen für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion mindestens vergleichbar zur Fortführung der bisherigen ART aus bPI + FTC/TDF ist.

Zusammenfassend kann aufgrund der Datenlage der EMERALD-Studie letztlich kein Zusatznutzen im Sinne der Arzneimittelnutzenverordnung von DRV/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion nachgewiesen werden.

Es lässt sich dennoch feststellen, dass die Behandlung mit DRV/COBI/FTC/TAF die renale Sicherheit im Vergleich zur Fortführung der bisherigen ART aus bPI + FTC/TDF deutlich verbessert. Während der Studie traten keine Resistenzen auf, was die hohe Wirksamkeit des PI-haltigen Ein-Tabletten-Regimes bestätigt. Zudem führt die Anwendung von DRV/COBI/FTC/TAF als Ein-Tabletten-Regime zu einer merkbaren Verbesserung der Therapieadhärenz im Vergleich zur freien Kombination der Arzneimittel im Kontrollarm, was besonders im Versorgungsalltag eine bedeutende Rolle spielt. Wie in Abschnitt 3.2.2 des Dossiers beschrieben, ist eine gute Therapieadhärenz essentiell für den langfristigen Therapieerfolg, da bei fehlender Adhärenz die Gefahr von Resistenzentwicklungen besteht. Insofern trägt die Verbesserung der Therapieadhärenz durch das Ein-Tabletten-Regime DRV/COBI/FTC/TAF auch insgesamt zu einer Verbesserung des langfristigen Therapieerfolgs bei.

***Teilpopulationen A2 und A4: Antiretroviral nicht vorbehandelte bzw. vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)***

Es konnten keine relevanten RCT für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF bei HIV-1-infizierten Jugendlichen identifiziert werden. Die Zulassung für Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion wurde auf Basis der bestehenden Evidenz für die einzelnen Wirkstoffe von DRV/COBI/FTC/TAF erteilt. Im pädiatrischen Prüfplan (PIP, engl.: Paediatric Investigation Plan) von DRV/COBI/FTC/TAF werden insgesamt zwei klinische Studien benannt, die in der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Altersgruppe durchgeführt wurden [4]. Die erste Studie GS-US-216-0128 startete im Jahr 2014 mit einem voraussichtlichen Studienende in 2024. Es handelt sich hierbei um eine nicht randomisierte parallele Phase-2/3-Studie, die DRV/COBI mit ATV/COBI in Kombination mit einer Sockeltherapie aus zwei NRTI bei antiretroviral vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zwischen 3 und 18 Jahren vergleicht [5]. Studienstart für die zweite Studie GS-US-311-1269 war im Jahr 2015. Diese ist eine offene RCT, die voraussichtlich im Jahr 2020 beendet wird und FTC/TAF-haltige Regime mit FTC/TDF-haltigen Regimen in virologisch supprimierten Kindern und Jugendlichen vergleicht [6]. Als 3. Kombinationspartner innerhalb der Regime werden DRV/RTV, ATV/RTV, LPV/RTV, Efavirenz (EFV)/RTV, Nevirapin (NVP), Raltegravir (RAL) oder DTG erfasst. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung lagen für die beiden klinischen Studien des PIP jeweils noch keine Ergebnisse vor [5, 6].

Weitere Studien sind im Hinblick auf die Regelungen der zugrundeliegenden Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 [7], deren erklärtes Ziel die Förderung der Zulassung von Kinderarzneimitteln im Rahmen ethisch vertretbarer und klinisch hochwertiger Forschungsarbeiten ist, nicht zu erwarten. Die genannte Verordnung sieht vor, dass das Ausmaß neuer oder anderer klinischer Studien auf ein Minimum zu reduzieren ist oder, falls die Durchführung klinischer Prüfungen unumgänglich ist, zumindest in der am wenigsten verletzlichen Gruppe (d. h. bei Erwachsenen statt bei Jugendlichen, bei älteren statt bei jüngeren Kindern) vorgenommen wird. Stattdessen sollte – sofern möglich – auf vorhandene Evidenz bspw. aus publizierten Fallberichten oder aus bereits durchgeführten Studien mit anderen Bevölkerungsgruppen zurückgegriffen werden.

Grundsätzlich ist von einer Übertragbarkeit der vorliegenden Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion auszugehen. Bei Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion ist der Verlauf und die Symptomatik der Erkrankung zu den der Erwachsenen sehr ähnlich, weshalb beide anerkannten Klassifikationssysteme der World Health Organization (WHO) und der amerikanischen Gesundheitsbehörde Centers of Disease Control and Prevention (CDC) die Jugendlichen- und Erwachsenen-Populationen zusammenfassen [8]. Auch gleichen sich die Therapieprinzipien von Erwachsenen und Jugendlichen in großen Teilen. Folglich werden Jugendliche häufig in den Leitlinien für Erwachsene erfasst. Des Weiteren unterscheidet sich die durch den G-BA festgelegte zVT für antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion lediglich im Zulassungsstatus von TDF, welches keine Zulassung für Jugendliche hat. Für antiretroviral vorbehandelte Jugendliche und Erwachsene unterscheidet sich die zVT nicht.

Da von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien AMBER und EMERALD ausgegangen wird, gilt das gute Wirkungs- und Sicherheitsprofil von DRV/COBI/FTC/TAF auch für antiretroviral nicht vorbehandelte und vorbehandelte Jugendliche. Bei Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion handelt es sich um eine vulnerable Population, die sich noch psychisch und körperlich im Reifeprozess befindet. Jugendliche, für die PI-haltige Regime die optimale ART darstellen, profitieren besonders von DRV/COBI/FTC/TAF, da das Ein-Tabletten-Regime hilft, die gefühlte Krankheitslast zu senken, eine regelmäßige Einnahme der Medikation zu fördern und dabei sich weniger schädlich als vergleichbare Regime auf die Entwicklung der Nieren und Knochen auswirkt.

Abschließend ist festzuhalten, dass für die Bewertung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF bei Jugendlichen keine über die aus dem Erwachsenen-Bereich identifizierten Studien hinausgehende Evidenz aus RCT vorliegen. Somit ist auch in der Bewertung von DRV/COBI/FTC/TAF bei HIV-1-infizierten Jugendlichen in den Teilpopulationen A2 und A4 zum jetzigen Zeitpunkt kein anderer Zusatznutzen zu erwarten als in den entsprechenden Teilpopulationen bei erwachsenen Patienten mit einer HIV-1-Infektion.

Auf Basis dieser vorhandenen Evidenz kann deshalb gegenüber der zVT der Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF sowohl bei antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen als auch bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion nicht belegt werden.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*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 des vorliegenden Nutzendossiers ist es den medizinischen Nutzen und den Zusatznutzen des Ein-Tabletten-Regimes DRV/COBI/FTC/TAF in der Therapie einer HIV-1-Infektion bzgl. patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen und zu bewerten. Die Darstellung erfolgt anhand folgender Komponenten:

#### **Patientenpopulation**

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die mit HIV-1 infiziert sind.

#### **Intervention**

Die fixe Wirkstoffkombination aus DRV 800 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TAF 10 mg (DRV/COBI/FTC/TAF), einmal täglich.

#### **Vergleichstherapie**

Die vom G-BA festgelegte zVT für die verschiedenen Patientenpopulationen ist in folgender Tabelle aufgelistet.

Tabelle 4-1: Überblick über die zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation innerhalb der Zulassung	Zweckmäßige Vergleichstherapie
<i>Teilpopulation A1:</i> Therapie einer HIV-1-Infektion bei <b>antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen</b> .	RPV oder DTG in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga ([TAF oder TDF]/FTC oder ABC/3TC).
<i>Teilpopulation A2:</i> Therapie einer HIV-1-Infektion bei <b>antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen</b> ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg.	RPV oder DTG in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (TAF/FTC oder ABC/3TC).
<i>Teilpopulation A3:</i> Therapie einer HIV-1-Infektion bei <b>antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen</b> .	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>Teilpopulation A4:</i> Therapie einer HIV-1-Infektion bei <b>antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen</b> ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg.	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.
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil	

### Patientenrelevante Endpunkte

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF wird auf Basis der folgenden patientenrelevanten Endpunkte bezüglich Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen bewertet:

#### Morbidität

- Virologischer Rebound
- Virologische Wirksamkeit
  - Virologischer Erfolg
- Immunologische Wirksamkeit (CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl)
- AIDS-definierende Ereignisse des Stadiums 4

### *Mortalität*

### *Nebenwirkungen*

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- SUE
- UE Grad 3-4 nach DAIDS
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UESI
- Renale Endpunkte
  - Renale UE
  - eGFR<sub>crCG</sub>
  - UPCR
  - Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio
- Ossäre Endpunkte
  - Ossäre UE
  - BMD<sub>Hüfte</sub>
  - T-Score<sub>Hüfte</sub>
  - BMD<sub>Wirbelsäule</sub>
  - T-Score<sub>Wirbelsäule</sub>

### **Studientypen**

RCT stellen für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse dar, da sie die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden.

#### 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.*

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

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Nr.	Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	A1: Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion A2: Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion A3: Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion A4: Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion	Personen, die nicht in das Indikationsgebiet von A1-4 gehören	Es handelt sich dabei um die Patientenpopulation laut Fachinformation von SYMTUZA®
2	Intervention	Einmal tägliche Gabe von DRV 800 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TAF 10 mg	Andere Therapien oder abweichende Dosierungen.	Dosierung, Dosierungsschema und Kombinationspartner laut Fachinformation von SYMTUZA®
3	Vergleichstherapie <sup>1</sup>	A1: Einmal tägliche Gabe von RPV 25 mg oder einmal oder zweimal täglich DTG 25 mg jeweils in Kombination mit einmal täglich TDF 245 mg oder 25 mg TAF und FTC 200 mg oder ABC 600 mg und 3TC 300 mg  A2: Einmal tägliche Gabe von RPV 25 mg oder einmal oder zweimal täglich DTG 50 mg jeweils in Kombination mit einmal täglich 25 mg TAF und FTC 200 mg oder ABC (Dosierung gemäß Körpergewicht) plus 3TC 300 mg	Andere Vergleichstherapien bzw. abweichende Dosierungen.	Es handelt sich um die zVT gemäß Beratungsgespräch [9]
		A3 und A4: 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.		

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

4	Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt der in dem 5. Kapitel § 3 Nr. 1 der VerfO sind berichtet.	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA sind patientenrelevante Endpunkte u.a. Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.
5	Studientyp	RCT	Nicht randomisierte klinische Studien	Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der höchsten Evidenz.
6	Studiendauer	≥48 Wochen	<48 Wochen	Das Kriterium der Mindeststudiendauer ergibt sich aus den Leitlinien der EMA [10].
7	Publikationstyp	Publikation mit ausführlicher Darstellung der Studienergebnisse (als Studienbericht, Volltextpublikation oder in Studienregistern)	Keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract	Die Kriterien des CONSORT-Statements sind mehrheitlich zu erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen (siehe Anforderungen der VerfO).
<p>3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DTG: Dolutegravir; EMA: European Medicines Agency; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl.: randomized controlled trial); RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; VerfO: Verfahrensordnung</p>				

Es wurden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien aber keine der Ausschlusskriterien erfüllen. Die Einschlusskriterien gelten als erfüllt, wenn in der zu bewertenden Studie mindestens 80% der Patienten die Einschlusskriterien erfüllen [11].

Es konnten Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, bei denen weniger als 80% der Patienten die Einschlusskriterien erfüllten, sofern die betreffenden Patienten in Form einer Subgruppenanalyse ausgewertet werden konnten.

### 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 , 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 4.3.2.2.4, 4.3.2.2.2) 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.*

Ziel der systematischen bibliografischen Literaturrecherche war es, RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel DRV/COBI/FTC/TAF im Anwendungsgebiet zu identifizieren, die einen Vergleich zu einer den Empfehlungen des G-BA entsprechenden zVT erlauben. Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 15.12.2016 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE und 16.12.2016 in dem *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) und am 01. – 02.08.2017 aktualisiert. Für MEDLINE und EMBASE erfolgte die Suche über die Oberfläche von Ovid, für die Cochrane-Datenbank wurde die Cochrane-eigene Suchoberfläche verwendet und nach relevanten Treffern gesucht.

Für jede Datenbank wurde eine individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt. Diese war systematisch aufgebaut, jeweils in Blöcken getrennt nach den vier Wirkstoffen der Intervention und dem Studientyp „RCT“. Um die Sensitivität der Recherche nicht zu stark zu beschränken wurde nur nach der Intervention in Verbindung mit einem Datenbank-spezifischen validen RCT-Filter gesucht und keine Blöcke zur Indikation und der Vergleichsintervention erstellt. Die Suchstrategien kombinieren Schlagworte und Freitext für die einzelnen aktiven Substanzen des zu bewertenden Arzneimittels, sowie synonym verwendete Bezeichnungen und Handelsnamen.

Die Suchstrategien und -begriffe sind detailliert und getrennt nach Datenbank in Anhang 4-A 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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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.*

Neben der systematischen Suche in bibliografischen Datenbanken wurde auch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Das Ziel war die Identifizierung aller klinischen Studien, die zum Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF im direkten Vergleich herangezogen werden können.

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Registry (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Plattform der WHO (WHO ICTRP) als auch unter „Klinische Prüfungen“ in PharmNet.Bund durchgeführt. Die Suche in den Registern galt der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien.

Um eine optimale Sensitivität bei der Recherche zu erlangen, wurde für jedes Register stufenweise eine individuelle Suchstrategie entwickelt und angewendet.

Im Register [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) wurden die einzelnen aktiven Substanzen des zu bewertenden Arzneimittels sowie synonym verwendete Bezeichnungen und Handelsnamen in der Suchstrategie kombiniert.

Die Suchstrategie in EU-CTR wurde auf Studien mit dem Wirkstoff TAF und seine Synonyme beschränkt, da sinnvolle UND/ODER-Verknüpfungen in diesem Register nicht möglich sind.

In WHO ICTRP und unter PharmNet.Bund wurden Suchbegriffe für den Wirkstoff TAF und seine Synonyme mit Suchbegriffen für die Indikation HIV kombiniert.

Die Suche wurde am 21.12.2016 durchgeführt. Eine Aktualisierungssuche fand am 07.08.2017 statt. Anhang 4-B gibt einen Überblick über die verwendeten Suchstrategien sowie die Anzahl der Suchergebnisse für die jeweils aktuellste Recherche.

#### **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.*

Die Identifikation relevanter Studien für die verschiedenen Fragestellungen des vorliegenden Dossiers erfolgte in einem 2-Schritt-Verfahren aus der für alle Fragestellungen gemeinsam durchgeführten Informationsbeschaffung.

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den Treffern in den bibliografischen Datenbanken und den Studienregistern wurde nach Entfernung von Dubletten und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) vorgenommen. Dazu wurde ein Titel- und Abstract-Screening durchgeführt. Treffer konnten in diesem Schritt zudem auch dann ausgeschlossen werden, wenn aus anderen bibliographischen Informationen (beispielsweise Publikationstyp) klar erkennbar war, dass es sich nicht um Vollpublikationen von Studien, sondern um Konferenzbeiträge oder Reviews handelte. Konnten Treffer anhand der Angaben in Titel und Abstract nicht sicher ausgeschlossen werden, so wurde zusätzlich der Volltext zur Einschätzung herangezogen (siehe Anhang 4-C).

Die einzelnen Schritte zur Selektion der Studien wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden am Verfahren beteiligten Personen geklärt.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Validität der in diesem Dossier präsentierten Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Dazu wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wurde auf Studienebene und für jeden Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens aus Anhang 4-F dokumentiert.

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als niedrig oder als hoch eingestuft. Konnte eine Verzerrung der relevanten Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, wurde dies als niedriges Verzerrungspotenzial angesehen. War von der Verzerrungsquelle eine relevante Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten, wurde dies als hohes Verzerrungspotenzial gewertet. Dieser Fall musste auch angenommen werden, wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen (z.B., wenn kein Studienbericht, sondern ausschließlich Publikationen vorlagen). Lagen hingegen zusätzlich Unterlagen – z.B. Informationen von Zulassungsbehörden – vor, wurden diese in die Bewertung des Verzerrungspotenzials einbezogen.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene oder einzelner Endpunkte mit einem hohen Ausmaß führte nicht zum Ausschluss dieser Daten.

## 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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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.*

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie wird ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2 und Anhang 4-E dokumentiert.

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF wird die randomisierte kontrollierte klinische Studie EMERALD herangezogen. Die Darstellung dieser Studie entspricht den in diesem Dossier zitierten Items 2b bis 14 nach CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) sowie dem CONSORT-Flow-Chart (vergleiche Anhang 4-E). Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht.

### 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

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

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.*

### **Patientencharakteristika**

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene EMERALD-Studie werden folgende demografische und krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer dargestellt:

- Demografische Charakteristika
  - Alter
  - Geschlecht
  - Größe
  - Gewicht
  - Body-Mass-Index (BMI)
  - Ethnische Abstammung
  - Land
  - Region
  
- Krankheitsspezifische Charakteristika
  - Viruslast (HIV-1-RNA-Kopien/ml)
  - CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl (Zellen/mm<sup>3</sup>)
  - Zeitspanne seit HIV-Diagnose
  - Zeitspanne seit erster ART

- Klinisches Stadium der HIV-Infektion nach Definition der WHO
- eGFR<sub>cysCKD-EPI</sub> basierend auf Cystatin C Clearance nach CKD-EPI-Formel
- eGFR<sub>crCG</sub> basierend auf Kreatinin Clearance nach Cockcroft-Gault-Formel
- Hepatitis B-Koinfektion
- Hepatitis C-Koinfektion
- Art des bPI zu Baseline

### **Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung**

Gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität. Entscheidend ist daher, welche therapeutischen Ziele erreicht werden sollen. Diese sind indikations-, krankheits- und patientenspezifisch.

Insbesondere sind Mortalität, Morbidität (Beschwerden und Komplikationen), gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Verringerung von Nebenwirkungen, als ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität patientenrelevante Zielgrößen [11]. Die Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte wird folgend dargestellt:

#### ***Morbidität***

Zur Behandlung einer HIV-1-Infektion existieren heute in Deutschland etablierte und wirksame Therapieregime. Somit sind auch AIDS-spezifische Todesfälle und „AIDS-definierende Ereignisse“, wie eine fortgeschrittene Immunschwäche, die sich in opportunistischen Infektionen (z.B. Tuberkulose) oder Tumoren (z.B. Kaposi-Sarkom) manifestiert, insbesondere in den westlichen Ländern selten geworden. Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden deshalb die in früheren Nutzenbewertungen [12] anerkannten validen Surrogate Viruslast und CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl für den Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse“ zusätzlich herangezogen.

Die „AIDS-definierenden Ereignisse“ werden entsprechend ihres Schweregrades (Stadium 1–4) unter Verwendung der WHO-Definition auf Basis klinischer Manifestationen eingeteilt, wobei Schweregrad 4 den schwersten Krankheitszustand beschreibt. Die WHO-Definition wird von Klinikern vor allem verwendet, wenn keine Möglichkeit der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahlmessung oder anderer labordiagnostischer Tests besteht. Ein anderes, in Deutschland verbreitetes, System ist die Klassifizierung der CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Die CDC-Klassifikation beurteilt die Schwere der HIV-Erkrankung auf Basis der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl und der drei klinischen Kategorien, A–C [13]. Der Hauptunterschied in den

beiden Klassifikationssystemen liegt darin, dass die CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl in der CDC-Klassifikation zusätzlich berücksichtigt wird. Dabei entspricht das Stadium 4 der WHO-Definition weitestgehend der Klasse C der CDC-Definition. Diese Übereinstimmung bei der Klassifizierung der „AIDS-definierenden Ereignisse“ ist auch vom G-BA bestätigt worden [9]. Eine detaillierte Darstellung der beiden Klassifikationssysteme ist in Modul 3 dieses Dossiers unter Abschnitt 3.2.1 aufgeführt.

In der für die Bewertung relevanten EMERALD-Studie wurde die WHO-Definition verwendet, deshalb werden in diesem Dossier die „AIDS-definierenden Ereignisse“ des Stadiums 4 gemäß dieser Definition dargestellt.

### *Viruslast*

Die Viruslast ist ein anerkanntes valides Surrogat für den Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse“ [12] und wird mit den beiden Endpunkten „virologischer Rebound“ und „virologische Wirksamkeit“ gemessen. Beide Endpunkte unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Auswertung, beispielsweise in der Länge des betrachteten Zeitfensters und im Umgang mit fehlenden Werten.

„Virologischer Rebound“ gibt den Anteil der Patienten wieder, die einen bestätigten Wert der Viruslast von  $\geq 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml bis einschließlich Woche 48 oder (bei vorzeitigem Therapieabbruch) einen letzten gemessenen Wert von  $\geq 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml hatten (siehe 4.3.1.3.1.1).

Mit dem Endpunkt „virologische Wirksamkeit“ wird die Viruslast entsprechend des FDA-Snapshot Algorithmus operationalisiert, der die Viruslast zu Woche 48, (das betrachtete Analysefenster umfasst die Wochen 42-54) betrachtet und die Patienten in die folgenden drei Kategorien unterteilt: „virologischer Erfolg“, „virologisches Versagen“ oder „keine Daten im untersuchten Zeitfenster vorhanden“.

### *Immunologische Wirksamkeit (CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl)*

Die CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl beschreibt den Immunstatus des Patienten. Je niedriger die CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl, desto schwächer ist das Immunsystem, was unbehandelt zu „AIDS-definierenden Ereignissen“ führen kann. Neben der Viruslast wurde die CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl ebenfalls als valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse“ in bisherigen Nutzenbewertungen anerkannt [12, 14, 15] und wird in diesem Dossier zur frühen Nutzenbewertung zur Ableitung des medizinischen Nutzens verwendet.

### *Nebenwirkungen*

Die nachgewiesene Sicherheit und Verträglichkeit eines Arzneimittels ist Voraussetzung für die Behandlung eines Patienten und gesetzlich verankert. UE sind patientenrelevant, da sie zu einer spürbaren Veränderung des Gesundheitszustandes des Patienten führen können. Je nachdem wie stark die UE sind, werden diese in die vier Schweregrade Grad 1-4 unterteilt, wobei 4 den schwersten Grad von UE abbildet. Ein weiterer patientenrelevanter Endpunkt ist das Auftreten von schwerwiegenden UE (SUE), die sich z.B. in einem spontanen Krankenhausaufenthalt oder einem lebensbedrohlichen Gesundheitszustand äußern. Des Weiteren werden

Therapieabbrüche aufgrund UE als patientenrelevant eingestuft, da diese ebenfalls Auskunft über die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie geben. Zur Präzisierung der UE, die z.B. im Zusammenhang mit einer Wirkstoffklasse oder einem Wirkmechanismus in Verbindung stehen könnten, werden UE von speziellem Interesse (UESI) betrachtet. Zudem sind die UE, die am häufigsten in der Studie auftreten von Bedeutung, um ein besseres Verständnis zu erlangen, ob diese als patientenrelevant zu erachten sind. Zusammenfassend ist die Verringerung von Nebenwirkungen, gemessen am Auftreten von UE, ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und patientenrelevant. UE wurden gemäß internationaler Standards mittels MedDRA-Kodierung erfasst und ergänzend zur detaillierteren Betrachtung nach bevorzugter Bezeichnung (engl. preferred term, PT) ausgewertet und wie folgt dargestellt:

- Gesamthäufigkeit:
  - Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - SUE
  - Therapieabbrüche wegen UE
  - UE Grad 3-4 nach DAIDS
  - UESI
- Detaildarstellung der häufigsten UE (>5%)
- UESI wurden entsprechend des statistischen Analyseplans (SAP) der EMERALD-Studie erhoben
  - Lipidanomalien
  - Hautausschlag
  - Hepatische Ereignisse
  - Hyperglykämien
  - Ereignisse an Koronararterien
  - Schwere Ereignisse der Haut
  - Okuläre Ereignisse
  - Ereignisse des Pankreas
  - Lipodystrophie
  - Krämpfe

- Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)
- Renale UE
- Ossäre UE

### ***Mortalität***

Die Gesamtmortalität bildet das Überleben des Patienten ab und ist somit patientenrelevant. Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung von UE dokumentiert werden. Mortalität wurde in der Verfahrensordnung des G-BA als ein patientenrelevanter Endpunkt definiert. Aufgrund der mittlerweile sehr wirksamen und sicheren Therapieregime zur Behandlung einer HIV-1-Infektion ist das Auftreten von Todesfällen im Rahmen einer klinischen Studie und auch im Versorgungsalltag mittlerweile sehr selten geworden. Daher ist dieser Endpunkt nicht als einer der Hauptendpunkte definiert worden.

### ***Versorgungsrelevante Endpunkte***

Die Messung von Adhärenz und Resistenzentwicklung sind unmittelbare versorgungsrelevante Endpunkte. Eine regelmäßige Einnahme der ART beugt der Entstehung von resistenz-assoziierten Mutationen (RAM) vor (siehe Modul 3). RAM können dazu führen, dass das HI-Virus resistent gegenüber einem Therapieregime wird und dadurch Therapieversagen verursacht wird. Da Resistenzentstehung und konsekutives Therapieversagen sich negativ auf die Krankheitsprogression des Patienten auswirken, spielen die Endpunkte Adhärenz und Resistenzbildung im Versorgungsalltag eine besondere Rolle, die in nationalen und internationalen Leitlinien bekräftigt wird.

### ***Klinisch relevante Endpunkte***

Renale und ossäre Endpunkte gelten als relevante Parameter, die in der klinischen Routine einen wichtigen Stellenwert haben, um frühzeitig Veränderungen der Knochen und Nieren zu erkennen.

Die britischen Leitlinien empfehlen beispielsweise eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte von Patienten mit einer HIV-Infektion. Insbesondere bei Patienten, die eine Therapie mit TDF erhalten soll eine häufigere Überwachung erfolgen, da eine Therapie mit TDF ein höheres Potenzial für renale Schädigungen birgt [16]. Diese Empfehlung wird ebenfalls von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte (dagnä) in der Versorgung-HIV-Infizierter e.V. unterstützt [17]. Zu den klinisch relevanten renalen Parametern, die für den Nachweis einer Nierenfunktionsstörung oder strukturellen Nierenschädigungen verwendet werden, gehört u.a. die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. estimated glomerular filtration rate, eGFR), die auf der Untersuchung der Kreatinin-Clearance basiert. Die eGFR-

Werte mit anhand der Cockcroft-Gault-Formel berechnet. Renale Parameter, die die strukturellen Nierenschädigungen messen können, wie beispielsweise die Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio, oder die Urinprotein:Kreatinin-Ratio (engl.: urine protein to creatinine ratio, UPCR), stellen ebenfalls relevante Endpunkte dar, und dienen im Wesentlichen zum Nachweis glomerulärer Störungen und Proteinurien.

Die klinisch relevanten ossären Endpunkte geben Auskunft darüber, ob Störungen im Knochenstoffwechsel vorliegen. Zu den ossären Endpunkten zählen die  $BMD_{\text{Hüfte}}$  und  $BMD_{\text{Wirbelsäule}}$ , die mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) gemessen wird. Zusätzlich werden normalisierte T-Scores der Knochendichte berechnet. Der T-Score (oder T-Wert) dient der Beschreibung der Knochendichte. Er setzt die erhobene BMD des Patienten in Relation zur durchschnittlichen BMD gesunder Probanden, welche als Vergleichsmaßstab herangezogen werden.

Da die versorgungsrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die entsprechenden Subgruppenanalysen nicht dargestellt.

### ***Methodik für die Berechnung der Endpunkte***

#### *Binäre Endpunkte*

Die Auswertung der binären Endpunkte (Virologischer Rebound, Virologische Wirksamkeit) erfolgte anhand der ITT-Population. Odds Ratios (OR) wurden anhand des exakten konditionellen und das relative Risiken (RR) anhand des exakten unconditionellen Konfidenzintervalls [KI] und aufgrund der kleinen Stichprobengröße ohne Stratifizierungsfaktor berechnet. Die RD wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (stratifiziert nach bPI als Randomisierungsfaktor) erfasst. Die p-Werte des OR wurden mit dem exakten Test nach Fisher und die des RR mit der Pearson Chi-Quadrat-Statistik berechnet.

#### *Kontinuierliche Endpunkte*

Die Veränderung der kontinuierlichen Variablen erfolgte mit Hilfe deskriptiver Statistik. Die Differenz der beiden Behandlungsgruppen und der dazugehörigen KI wurden für den Endpunkt „immunologische Wirksamkeit“ mittels einer Kovarianzanalyse (engl. analysis of covariance, ANCOVA) berechnet, adjustiert nach dem Stratifizierungsfaktor bPI zur Screeningvisite mit Baseline-Wert und Behandlung als Kovariablen. Die klinisch relevanten Endpunkte wurden über ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (engl. mixed model for repeated measurements, MMRM) ausgewertet, unter Berücksichtigung des Wertes zu Baseline, der Studienvisite, des Behandlungsarms, des Interaktionsterms aus Behandlungsarm und Studienvisite und des zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktors bPI als festen Effekt und dem Patienten als zufälligen Effekt.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> 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 Hedge's  $g$ , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> 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.*

---

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegt nur eine Studie vor. Eine Metaanalyse wurde daher nicht durchgeführt.

#### 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.*

Die Robustheit der Studienergebnisse zur „virologischen Wirksamkeit“, die mit Hilfe des FDA-Snapshot-Algorithmus bestimmt wurden, werden mit zwei Sensitivitätsanalysen überprüft.

Mit Hilfe der Analyse der beobachteten Fälle werden Patienten mit fehlenden Werten für die Analyse des untersuchten Zeitpunktes ausgeschlossen. Die FDA-Time To Loss Of Virologic Response (TLOVR) ist eine Ersetzungsstrategie, in der ein Patient als Responder eingestuft wird, wenn er bestimmte Kriterien hinsichtlich seiner Viruslast zu einem bestimmten Zeitpunkt und einem darauffolgenden Zeitpunkt erfüllt (Responder = Patient, der auf die Therapie anspricht, messbar durch den Wert der Viruslast).

Als Nicht-Responder gilt ein Patient, wenn er:

- Zum untersuchten Zeitpunkt oder früher die Studie endgültig abgebrochen hat
- Einen Rebound aufweist, d.h. dass er einen bestätigten (anhand wiederholter Messungen) Wiederanstieg der Viruslast aufweist, unabhängig davon, ob die Viruslast wieder unterdrückt werden konnte

Patienten, mit zwischenzeitlich fehlenden Werten der Viruslast, werden als Responder eingestuft, wenn der gemessene Wert der Viruslast in der unmittelbar vorherigen Visite und der direkt nachfolgenden Visite unterhalb der untersuchten Nachweisgrenze lag.

Für den Fall, dass die folgende Visite des Patienten noch nicht erfolgt ist, wird der fehlende Wert nicht ersetzt, solange der Patient die Studie nicht vorzeitig beendet hat.

Falls mehrere Werte zur Viruslast im selben Zeitfenster verfügbar sein sollten, werden alle beobachteten Werte für die TLOVR-Ersetzungsstrategie herangezogen.

Wenn der Patient noch nicht seine nächste Visite erreicht haben sollte, wird er in der Analyse der fehlenden Werte nicht berücksichtigt.

#### 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.*

Entsprechend der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sollen potenzielle Effektmodifikatoren mittels Interaktionstests

untersucht werden, um zu zeigen, ob sich der Therapieeffekt zwischen den Kategorien einer Subgruppe unterscheidet.

Folgende in der Dossievorlage geforderten Subgruppen werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

- Alter (<50 vs. ≥50 Jahre)
- Geschlecht (Männer vs. Frauen)
- Region (Europa vs. Nordamerika)

Die Umsetzung der durch den G-BA geforderten Zentrums- und Ländereffekte erfolgt durch die Subgruppenanalysen nach Region.

Im Rahmen der Dossievorlage wird darüber hinaus eine Darstellung der Subgruppe Krankheitsschwere/-stadium gefordert. Zur Screeningvisite wurden die Patienten gemäß der Einteilung der Krankheitsstadien von HIV/AIDS nach WHO-Definition charakterisiert, die sich an AIDS-definierenden Begleiterkrankungen orientiert [8]. Für die Kategorisierung wurde der schwerste bisher aufgetretene Grad der AIDS-definierenden Begleiterkrankungen im Verlauf der HIV-Infektion gewählt. Die Eingruppierung verläuft jedoch strikt zeitlich nach vorne gerichtet, so dass eine Rückstufung auch bei abklingenden Begleiterkrankungen nicht vorgenommen wurde. Die Einstufung der Patienten nach HIV-Stadien gemäß der WHO spiegelt daher nicht den aktuellen Gesundheitszustand der Patienten zu Studienbeginn wider. Auch die Erhebung der Viruslast und der Anzahl CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl als Parameter der Krankheitsschwere der bestehenden HIV-Infektion lassen in der betrachteten Teilpopulation A3 „Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion“ keine Unterteilung nach Krankheitsschwere zu, da alle eingeschlossenen Patienten durch ihre Vorbehandlung immunsupprimiert waren. Als prädefiniertes Einschlusskriterium war eine Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml festgelegt. Zusammenfassend waren alle Patienten bei Studienbeginn vergleichbar „krank“. Daher kann die Subgruppe Krankheitsschwere/-stadium im Anwendungsgebiet der dargestellten EMERALD-Studie „Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen“ nicht sinnvoll abgebildet werden und wurde folglich nicht analysiert.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen den verschiedenen Kategorien einer Subgruppe werden mittels Interaktionstests bewertet. Als Interaktionstests wurden abhängig vom jeweiligen Endpunkt Interaktionsterme zwischen der Therapievariablen und der entsprechenden Subgruppenvariable im statistischen Modell berücksichtigt. Es wurden p-Werte basierend auf einem *type-III-sum-of-squares*-Test berechnet. Bedeutsame Heterogenität wird ab einem p-Wert von <0,05 angenommen und als Beleg für Effektmodifikation gewertet.

Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist weiterhin zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Ein positiver Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) wird in

diesem Dossier daher lediglich als Ausgangspunkt für die Überprüfung einer möglichen Effektmodifikation herangezogen. Liegt ein positiver Interaktionstest vor ( $p < 0,05$ ), werden daher zusätzlich die folgenden Kriterien geprüft, die aus dem Entwurf der EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie aus einem Gutachten des medizinischen Dienstes des Spitzenverbands der Krankenkassen zu Subgruppenanalysen abgeleitet wurden [18, 19]:

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. 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“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.[20-23]Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Eine orientierende Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich bei den antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen und Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion wurde unter der Verwendung von Suchbegriffen nach der freien oder fixen Wirkstoffkombination des Brückenkomparators DRV, COBI, FTC/TDF für die AMBER-Studie durchgeführt. Da jedoch keine relevanten Treffer identifiziert wurden, wurde von einer systematischen Literaturrecherche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches zur Darstellung des Zusatznutzens abgesehen.

---

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien) sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

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

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
Teilpopulation A1: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen					
GS-US-299-0102	Ja	Nein	Abgeschlossen	48 Wochen	<u>Interventionsarm</u> DRV/COBI/FTC/TAF (800/150/200/10 mg; FDC) <u>Vergleichsarm</u> DRV (2x400 mg) + COBI (150 mg) + FTC/TDF (200/300 mg; FDC)
TMC114FD2HTX3001 (AMBER)	Ja	Ja	Randomisierte Phase bis Woche 48 abgeschlossen; Extensionsphase bis Woche 96 laufend	48 Wochen	<u>Interventionsarm</u> DRV/COBI/FTC/TAF (800/150/200/10 mg; FDC) <u>Vergleichsarm</u> DRV/COBI (800/150 mg; FDC) + FTC/TDF (200/300 mg; FDC)
Teilpopulation A2: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)					
Keine					
Teilpopulation A3: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen					
TMC114IFD3013 (EMERALD)	Ja	Ja	Randomisierte Phase bis Woche 48 abgeschlossen; Extensionsphase bis Woche 96 laufend	96 Wochen	<u>Interventionsarm</u> DRV/COBI/FTC/TAF (800/150/200/10 mg; FDC) <u>Vergleichsarm</u> Fortführung der bisherigen ART bestehend aus bPI + FTC/TDF bPI beschränkt auf DRV/RTV, DRV/COBI, ATV/RTV, ATV/COBI oder LPV/RTV
Teilpopulation A4: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)					
Keine					
ART: antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl. boosted protease inhibitor); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FDC: Fixdosiskombination (engl.: fixed dose combination); FTC: FTC; HIV: humanes Immundefizienzvirus; LPV: Lopinavir; RTV: Ritonavir; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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.*

Der hier abgebildete Studienstatus entspricht dem Stand vom 07.08.2017.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
GS-US-299-0102	A3 - Vergleichstherapie entspricht nicht der festgelegten zVT
TMC114FD2HTX3001 (AMBER)	A3 - Vergleichstherapie entspricht nicht der festgelegten zVT

#### **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.*

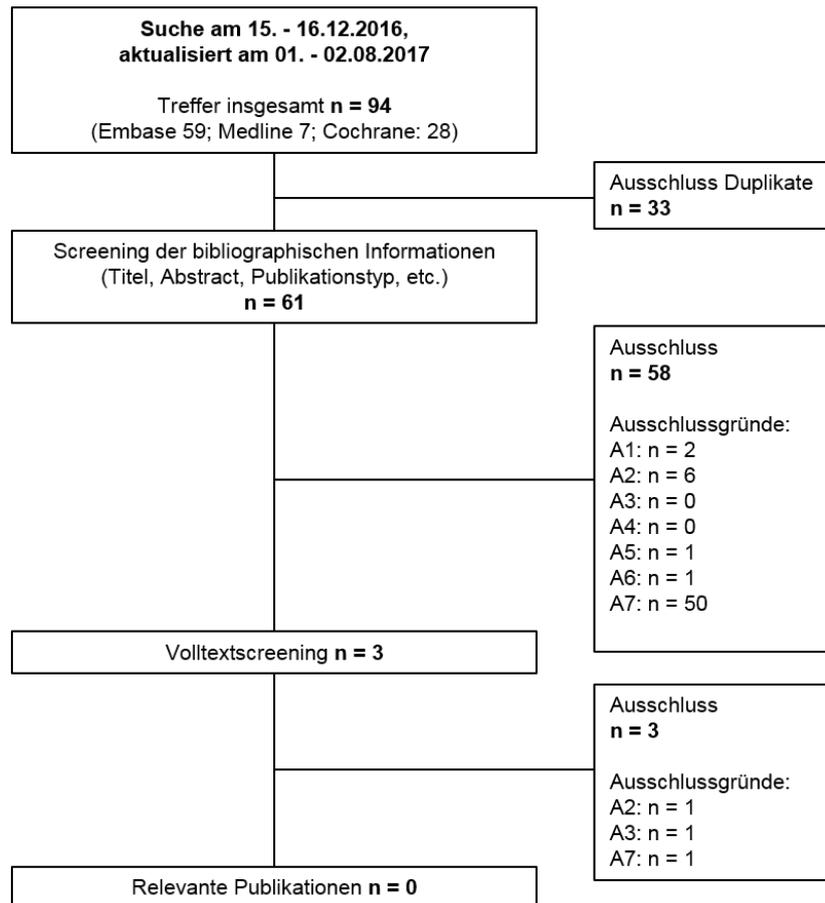


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde vom 01. bis 02.08.2017 aktualisiert. Es wurden keine Publikationen gefunden, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden können.

#### 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 4-3) 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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studien- registers und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharma- zeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Teilpopulation A1: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen				
Keine				
Teilpopulation A2: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg				
Keine				
Teilpopulation A3: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen				
Keine				
Teilpopulation A4: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)				
Keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. HIV: humanes Immundefizienzvirus				

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

Die Recherche in Studienregistern wurde am 21.12.2016 durchgeführt und am 07.08.2017 aktualisiert.

#### 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 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels  (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup>  (ja/nein)	Studie Dritter  (ja/nein)	Studienbericht & zusätzliche Analysen  (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup>  (ja/nein [Zitat])	Publikation  (ja/nein [Zitat])
Teilpopulation A1: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen						
Keine						
Teilpopulation A2: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)						
Keine						
Teilpopulation A3: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen						
TMC114IFD 3013 (EMERALD)	Nein	Ja	Nein	Ja [3, 24]	Ja [25] <sup>d</sup>	Nein
Teilpopulation A4: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)						
Keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Formaler Ausschluss bei Studienregisterrecherche, da noch keine Ergebnisse hinterlegt sind.</p> <p>HIV: humanes Immundefizienzvirus</p>						

**Teilpopulation A1: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen**

Es konnten keine relevanten RCT für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF in Teilpopulation A1 identifiziert werden.

**Teilpopulation A3: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen**

Durch die Informationsbeschaffung konnte die Studie TMC114IFD3013 (EMERALD) als für die Nutzenbewertung relevant identifiziert werden. In der EMERALD-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit des Wechsels auf DRV/COBI/FTC/TAF mit der Fortführung der bisherigen patientenindividuellen antiretroviralen Therapie bestehend aus bPI + FTC/TDF verglichen.

Somit deckt der Vergleichsarm der Studie die vom G-BA festgestellte zVT für vorbehandelte Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion, die individuelle antiretrovirale Therapie, in Teilen ab.

Die Studie ist daher grundsätzlich zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in der Patientenpopulation A3 geeignet, für die die Therapie aus bPI + FTC/TDF die individuelle antiretrovirale Therapie darstellt.

Die kontrollierte Studiendauer beträgt in der EMERALD-Studie 48 Wochen und erfüllt somit die vom G-BA geforderte Mindeststudiendauer in dieser Indikation. Die zu Woche 48 erhobenen Daten werden im Folgenden vollständig aufgeführt. Daten der Zwischenauswertung zu Woche 24 erfüllen die Mindeststudiendauer nicht und sind für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet. Daher werden sie hier nicht dargestellt.

Teilpopulationen A2 und A4: Antiretroviral nicht vorbehandelte bzw. vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) Es konnten keine relevanten RCT für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF bei HIV-1-infizierten Jugendlichen identifiziert werden. Im PIP von DRV/COBI/FTC/TAF werden insgesamt nur zwei klinische Studien benannt [4]. Bei beiden Studien handelt es sich in der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Altersgruppe um Studien, zu denen derzeit noch keine Ergebnisse verfügbar sind.

**Fazit**

Mit Ausnahme von Teilpopulation A3 konnten für keine der Teilpopulationen des Anwendungsgebietes von DRV/COBI/FTC/TAF RCT identifiziert werden, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden können.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung war die randomisierte Behandlungsphase der für Teilpopulation A3 (Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion) relevanten EMERALD-Studie bereits abgeschlossen. Die Ergebnisse zu Woche 48 werden im

Folgenden vollständig dargelegt und zur Ableitung eines medizinischen Nutzens und Zusatznutzens herangezogen.

#### **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 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Teilpopulation A3: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen						
TMC114IFD3013 (EMERALD)	Randomisiert, aktiv-kontrolliert, offen, parallel, multizentrisch, Phase-3	Antiretroviral vorbehandelte HIV-1-infizierte Patienten	<u>Interventionsarm:</u> DRV/COBI/FTC/TAF (n=766) <sup>1</sup>  <u>Vergleichsarm:</u> Fortführung der bisherigen ART bestehend aus bPI + FTC/TDF bPI beschränkt auf DRV/RTV, DRV/COBI, ATV/RTV, ATV/COBI oder LPV/RTV (n=383) <sup>1</sup>	<u>Behandlung</u> Kontrollierte randomisierte Behandlungsdauer 48 Wochen Einarmige Extension bis Woche 96	<u>Ort der Durchführung</u> Europa: Belgien, Frankreich, Polen, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich Nordamerika: USA, Kanada,  <u>Zeitraum der Durchführung</u> 01. April 2015– August 2017 (Primäre Analyse zu Woche 48)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Virologischer Rebound bis Woche 48  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Virologische Wirksamkeit (Virologischer Erfolg, Virologisches Versagen FDA-Snapshot und TLOVR-Algorithmus), Immunologische Wirksamkeit (CD4 <sup>+</sup> -T-Zellzahl), Mortalität, UE; SUE, Therapieabbrüche wegen UE, UE mit DAIDS Grad 3/4, UESI, AIDS-definierende Ereignisse, Renale Endpunkte, Ossäre Endpunkte,
<sup>1</sup> 3 der 766 randomisierten Patienten im DRV/COBI/FTC/TAF- und 5 der 383 randomisierten Patienten im Kontrollarm brachen die Studie ab, bevor sie ihre erste Studienmedikation erhielten und wurden nicht in die ITT-Population eingeschlossen. ITT-Population: DRV/COBI/FTC/TAF n= 763, bPI + FTC/TDF n = 378 ART: Antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl. boosted protease inhibitor); COBI: Cobicistat; DAIDS: Divisions of AIDS; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; LPV: Lopinavir; RTV: Ritonavir; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm
TMC114IFD3013 (EMERALD)	DRV/COBI/FTC/TAF (FDC) 800/ 150/ 200/ 10 mg q.d., oral	Fortführung der bisherigen ART bestehend aus bPI + FTC/TDF (FDC)  bPI beschränkt auf DRV/RTV, DRV/COBI, ATV/RTV, ATV/COBI oder LPV/RTV  Anwendung entsprechend der lokal gültigen Fachinformation für die einzelnen Wirkstoffe
ART: Antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl. boosted protease inhibitor); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FDC: Fixe Wirkstoffkombination (engl. fixed-dose combination); FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; LPV: Lopinavir; RTV: Ritonavir TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil		

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens			
Teilpopulation A3: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen			
Studie	Intervention	Kontrolle	Gesamt
TMC114IFD3013 (EMERALD)	DRV/COBI/FTC/TAF	bPI + FTC/TDF	
<i>Demografische Charakteristika</i>			
N	763	378	1.141
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	45,3 (10,86)	44,8 (10,77)	45,1 (10,83)
Median (Min; Max)	46,0 (19; 75)	45,0 (20; 78)	46,0 (19; 78)
≤50	507 (66,4%)	252 (66,7%)	759 (66,5%)
>50	256 (33,6%)	126 (33,3%)	382 (33,5%)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	623 (81,7%)	313 (82,8%)	936 (82,0%)
Weiblich	140 (18,3%)	65 (17,2%)	205 (18,0%)
Größe (cm) zur Baseline-Visite			
Mittelwert (SD)	174,11 (9,331)	174,33 (8,938)	174,18 (9,199)
Median (Min; Max)	175,00 (144,8; 200,7)	175,00 (147,0; 210,8)	175,00 (144,8; 210,8)
Fehlende Werte	1	0	1
Gewicht (kg) zur Baseline-Visite			
Mittelwert (SD)	80,02 (17,336)	79,18 (16,829)	79,74 (17,167)
Median (Min; Max)	77,80 (40,5; 204,1)	77,10 (44,2; 139,8)	77,30 (40,5; 204,1)

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) zur Baseline-Visite</b>			
Mittelwert (SD)	26,37 (5,322)	25,99 (4,917)	26,25 (5,192)
Median (Min; Max)	25,40 (16,4; 64,6)	24,80 (16,2; 44,9)	25,30 (16,2; 64,6)
Fehlende Werte	1	0	1
<b>Ethnische Abstammung (%)</b>			
Nicht bekannt	1	2	3
Nicht erfasst	5	0	5
N	757	376	1.133
Kaukasier	573 (75,7%)	282 (75,0%)	855 (75,5%)
Afrikaner und Afroamerikaner	155 (20,5%)	82 (21,8%)	237 (20,9%)
Asiaten	17 (2,2%)	9 (2,4%)	26 (2,3%)
Indigene Völker Amerikas und Alaskas	5 (0,7%)	2 (0,5%)	7 (0,6%)
Hawaiianer/pazifische Inselbewohner	2 (0,3%)	0	2 (0,2%)
Andere	5 (0,7%)	1 (0,3%)	6 (0,5%)
<b>Land</b>			
Belgien	32 (4,2%)	20 (5,3%)	52 (4,6%)
Kanada	45 (5,9%)	21 (5,6%)	66 (5,8%)
Frankreich	69 (9,0%)	28 (7,4%)	97 (8,5%)
Polen	91 (11,9%)	35 (9,3%)	126 (11,0%)
Spanien	117 (15,3%)	52 (13,8%)	169 (14,8%)
Schweden	23 (3,0%)	5 (1,3%)	28 (2,5%)
Schweiz	26 (3,4%)	13 (3,4%)	39 (3,4%)
Großbritannien	47 (6,2%)	23 (6,1%)	70 (6,1%)
USA	313 (41,0%)	181 (47,9%)	494 (43,3%)
<b>Region</b>			
Nordamerika	358 (46,9%)	202 (53,4%)	560 (49,1%)
Europa	405 (53,1%)	176 (46,6%)	581 (50,9%)
<b>Krankheitscharakteristika (Ausgangswerte)</b>			
<b>Viruslast zum Screening</b>			
<50 HIV-1-RNA-Kopien/ml	760 (99,6%)	376 (99,5%)	1.136 (99,6%)
≥50 HIV-1-RNA-Kopien/ml	3 (0,4%)	2 (0,5%)	5 (0,4%)
<b>Viruslast zur Baseline-Visite</b>			
<50 HIV-1-RNA-Kopien/ml	747 (97,9%)	371 (98,1%)	1.118 (98,0%)
≥50 HIV-1-RNA-Kopien/ml	16 (2,1%)	7 (1,9%)	23 (2,0%)

<b>CD4<sup>+</sup> -T-Zellzahl (Zellen/mm<sup>3</sup>) zur Baseline-Visite</b>			
Mittelwert (SD)	653,3 (251,78)	641,7 (255,59)	649,5 (252,99)
Median (Min; Max)	630,0 (111; 1921)	624,0 (131; 1764)	628,0 (111; 1.921)
≤200 Zellen/mm <sup>3</sup>	9 (1,2%)	8 (2,1%)	17 (1,5%)
200≤x<350 Zellen/mm <sup>3</sup>	61 (8,0%)	38 (10,1%)	99 (8,7%)
350≤x<500 Zellen/mm <sup>3</sup>	157 (20,6%)	72 (19,0%)	229 (20,1%)
>500 Zellen/mm <sup>3</sup>	536 (70,2%)	260 (68,8%)	796 (69,8%)
<b>Zeitspanne seit HIV-Diagnose (in Jahren)</b>			
Mittelwert (SD)	11,76 (8,441)	11,26 (8,181)	11,59 (8,355)
Median (Min; Max)	9,34 (0,6; 35,0)	8,94 (0,6; 32,6)	9,26 (0,6; 35,0)
<b>Zeitspanne seit erster ART (in Jahren)</b>			
Mittelwert (SD)	8,80 (6,816)	8,46 (6,496)	8,69 (6,711)
Median (Min; Max)	6,23 (0,6; 32,9)	5,75 (0,6; 27,5)	6,05 (0,6; 32,9)
Fehlende Werte	0	1	1
<b>Klinisches Stadium der HIV-Infektion nach Definition der WHO</b>			
Stadium 1 (asymptomatisch)	522 (68,4%)	255 (67,5%)	777 (68,1%)
Stadium 2 (milde Symptome)	96 (12,6%)	51 (13,5%)	147 (12,9%)
Stadium 3 (fortgeschrittene Symptome)	66 (8,7%)	36 (9,5%)	102 (8,9%)
Stadium 4 (schwerwiegende Symptome)	79 (10,4%)	36 (9,5%)	115 (10,1%)
<i>Allgemeine Baselinecharakteristika</i>			
<b>eGFR<sub>CYSCKD-EPI</sub> basierend auf Cystatin C Clearance nach CKD-EPI-Formel (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>			
Mittelwert (SD)	110,1 (16,96)	111,2 (17,73)	110,5 (17,22)
Median (Min; Max)	113,1 (44; 161)	114,0 (48; 155)	113,5 (44; 161)
<b>eGFR<sub>CrCG</sub> basierend auf Kreatinin Clearance nach Cockcroft-Gault-Formel (ml/min)</b>			
Mittelwert (SD)	107,5 (30,56)	107,0 (30,29)	107,4 (30,46)
Median (Min; Max)	104,2 (47; 315)	103,3 (36; 230)	104,2 (36; 315)
<70 ml/min	58 (7,6%)	31 (8,2%)	89 (7,8%)
Fehlende Werte	2	0	2
<b>Hepatitis B-Koinfektion</b>			
Hepatitis B positive Serologie (HBsAg)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Hepatitis C-Koinfektion</b>			
Hepatitis C positive Serologie und RNA	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

<i>Stratifizierungsfaktor: bPI zur Screeningvisite</i>			
<b>Darunavir</b>			
DRV/RTV oder DRV/COBI	537 (70,4%)	266 (70,4%)	803 (70,4%)
DRV/RTV	439 (57,5%)	202 (53,4%)	641 (56,2%)
DRV/COBI	98 (12,8%)	64 (16,9%)	162 (14,2%)
<b>Atazanavir</b>			
ATV/RTV oder ATV/COBI	167 (21,9%)	82 (21,7%)	249 (21,8%)
ATV/RTV	161 (21,1%)	81 (21,4%)	242 (21,2%)
ATV/COBI	6 (0,8%)	1 (0,3%)	7 (0,6%)
<b>Lopinavir</b>			
LPV/RTV	59 (7,7%)	30 (7,9%)	89 (7,8%)
<p><sup>a</sup> 23 Patienten, bei denen im Screening eine Viruslast von &lt;50 HIV-1-RNA-Kopien/ml gemessen wurde, zeigten zur Baseline-Visite (Tag 1) einen Wert von ≥50 HIV-1-RNA-Kopien/ml HIV-1-RNA.</p> <p>ART: Antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; BMI: Body-Mass-Index; bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor; CD4: Differenzierungsmarker Nr. 4 (engl. cluster of differentiation 4); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; eGFR<sub>crCG</sub>: eGFR erhoben anhand der Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel; eGFR<sub>cystCKD-EPI</sub>: eGFR erhoben anhand der Cystatin C-Clearance nach der Formel der „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“; FTC: Emtricitabin; HBsAG: Hepatitis B-Virus-Oberflächenantigen (engl.: HBV surface antigen); HIV: Humanes Immundefizienzvirus; LPV: Lopinavir; RNA: Ribonukleinsäure; RTV: Ritonavir; SD: Standardabweichung (engl. standard deviation); TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; WHO: World Health Organization</p>			

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

### **Studiendesign**

Die EMERALD-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-3-Studie im offenen Parallelgruppendesign mit antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen. In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit eines Therapiewechsels auf die neue fixe Wirkstoffkombination aus dem PI DRV, dem pharmakokinetischen Verstärker COBI und den beiden NRTI FTC und TAF [800/150/200/10 mg] im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie mit einem pharmakokinetisch verstärkten PI und einer Zweifachkombination aus FTC und TDF untersucht. Die Auswahl von PI und pharmakokinetischem Verstärker war beschränkt auf folgende Kombinationen: DRV/RTV, DRV/COBI; ATV/RTV, ATV/COBI oder LPV/RTV. Die zu prüfende Vierfachkombination wurde 1x täglich oral eingenommen. Die Einnahme und Dosierung der patientenindividuellen Vergleichstherapie erfolgte gemäß der lokal gültigen Fachinformationen für die einzelnen Wirkstoffe.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (DRV/COBI/FTC/TAF vs. Kontrolle). Zusätzlich wurde nach dem pharmakokinetisch verstärkten PI der Vortherapie (bPI zur Screeningvisite) stratifiziert.

Als primärer Endpunkt wurde der virologische Rebound unter DRV/COBI/FTC/TAF-Behandlung im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden die virologische und die immunologische Wirksamkeit evaluiert. Die Verträglichkeit beider Interventionen wurde anhand der Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen untersucht. Aufgrund verbesserter pharmakokinetischer Eigenschaften von TAF gegenüber TDF wurde ein besonderer Fokus auf den Vergleich renaler und ossärer Parameter (Biomarker in Blut und Urin) sowie auf die Nieren- und Knochen-bezogenen UE gelegt. In einer Substudie wurde zusätzlich die Knochendichte der Hüfte und Wirbelsäule unter der Therapie in einem Teil der EMERALD-Studienpopulation analysiert.

Der erste Patient wurde am 01. April 2015 in die Studie eingeschlossen. Das Cut-Off-Datum für die primäre Auswertung bis Woche 48 war der 24.02.2017.

Eine Interimsanalyse erfolgte, nachdem alle Patienten die 24. Woche durchlaufen hatten oder bereits aus der Studie ausgeschlossen waren. Die Interimsanalyse diente vor allem der Überprüfung der Sicherheit und Verträglichkeit von DRV/COBI/FTC/TAF, erhob aber auch Daten zur Wirksamkeit. Nach Woche 48 hatten Patienten des Kontrollarms die Möglichkeit im Rahmen der Extensionsphase auf eine DRV/COBI/FTC/TAF-Therapie umgestellt zu werden. Die einarmige Extensionsphase bis Woche 96 dient vor allem der Erhebung von Daten zur Langzeitwirksamkeit, Resistenzentwicklung und Sicherheit.

### **Studienpopulation**

Alle Studienteilnehmer waren erwachsene Patienten (>18 Jahre) mit einer HIV-1-Infektion. Die Patienten in der Studie waren vor dem Screening mindestens sechs aufeinanderfolgende Monate auf einer stabilen ART, welche aus einem bPI in Kombination mit FTC/TDF bestand. Zum Screening musste eine virologische Suppression (Viruslast <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) und eine eGFR<sub>CrCl</sub> ≥50 ml/min vorliegen. Im Weiteren durfte weder ein Versagen einer DRV-Therapie vorausgegangen sein, noch DRV-RAM vorliegen. Eine detaillierte Aufstellung von Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Tabelle nicht erlaubter Begleitmedikationen finden sich in Anhang 4-E.

Insgesamt wurden 1.149 Patienten randomisiert; 766 davon in den DRV/COBI/FTC/TAF-behandelten Arm und 383 in den Kontrollarm.

Die Mehrheit der Studienteilnehmer war männlich (82,0%), die Geschlechterverteilung zwischen dem DRV/COBI/FTC/TAF- (81,7%) und dem Kontrollarm (82,8%) war dabei ähnlich.

Im Median [Min; Max] waren die Patienten 46 Jahre alt [19; 78] und hatten einen durchschnittlichen BMI [MW [SD]] von 26,24 [5,19] kg/m<sup>2</sup> zur Baseline-Visite.

Mit 74,9% war der überwiegende Teil der Studienteilnehmer kaukasischer Abstammung, gefolgt von Patienten afrikanischer oder afroamerikanischer Abstammung (20,8%). Patienten anderer Abstammungen waren nur in geringer Anzahl in der Studie vertreten (2,3% Asiaten; 0,6% indigene Völker Amerikas und Alaskas; 0,2% Hawaiianer/pazifische Inselbewohner; 1,2% andere).

Die durchschnittliche Viruslast lag bei 98% der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Baseline-Visite bei  $<50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml. Bei insgesamt 23 Patienten (2,0%) lag die Viruslast zu diesem Zeitpunkt bei  $\geq 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei der Screeningvisite jedoch noch bei  $<50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml, so dass diese dennoch eingeschlossen wurden. Die CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl lag im Median [Min; Max] bei 628,0 [111; 1921] Zellen/mm<sup>3</sup>.

Die Zeitspanne, die im Median [Min; Max] seit der HIV-Diagnose vergangen war, lag bei 9,26 [0,6; 35,0] Jahren; die erste ART wurde im Median vor 6,05 [0,6; 32,9] Jahre initiiert.

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns wurden 70,6% der Studienteilnehmer mit pharmakokinetisch verstärktem DRV behandelt. 56,2% der Patienten in der Studie bekamen DRV in Kombination mit RTV und 14,5% in Kombination mit COBI. Bei 21,6% der Studienteilnehmer umfasste die Vortherapie den PI ATV; bei 20,9% in Kombination mit RTV und bei 0,6% in Kombination mit COBI. Lediglich 7,8% der Studienteilnehmer erhielten zuvor eine Therapie mit LPV in Kombination mit RTV.

Mit 68,1% war die Mehrheit der Patienten laut der klinischen HIV-/AIDS-Klassifikation der WHO („WHO Clinical Staging of HIV/AIDS“) dem Stadium 1 (asymptomatisch), etwa 12,9% dem Stadium 2 (milde Symptome), 8,9% dem Stadium 3 (fortgeschrittene Symptome) und 10,1% dem Stadium 4 (schwere Symptome) zuzuordnen. Die Einstufung in die jeweiligen HIV-Stadien läuft strikt anterograd und entspricht stets dem höchsten Stadium, das von dem betreffenden Patienten bis zum Erhebungszeitpunkt jemals erreicht wurde. Abklingende Symptome führen nicht zu einer Rückstufung. Daher beschreibt die HIV-/AIDS-Klassifikation häufig nicht den aktuellen Schweregrad der Erkrankung.

In Hinblick auf die Funktionsfähigkeit der Niere war der Median [Min; Max] der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zur Baseline-Visite wie folgt:

- I. eGFR<sub>CrCG</sub>: 104,2 [36; 315]
- II. eGFR<sub>CrCKD-EPI</sub>: 90,7 [35; 133]
- III. eGFR<sub>cystCKD-EPI</sub>: 113,5 [44; 161]

Alle genannten Charakteristika zur Baseline-Visite waren vergleichbar zwischen dem DRV/COBI/FTC/TAF- und dem Kontrollarm.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 106 Zentren in neun Ländern durchgeführt wurde. Etwa die Hälfte aller Patienten in der Studie wurde in

europäischen Zentren behandelt, während die andere Hälfte in nordamerikanischen Zentren untersucht wurde.

Mit 74,9% war der überwiegende Anteil der Studienteilnehmer kaukasischer Abstammung und spiegelt somit die in Deutschland vorherrschende Abstammung wider. Somit ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Nach Erhebungen des Robert-Koch-Instituts (RKI) stellen in Deutschland Männer mit etwa 82% die Mehrzahl aller HIV-1-Infizierten in Deutschland dar [26]. In der Gruppe der zwischen 2014 und 2016 neu-diagnostizierten Patienten waren 80% der inzidenten erwachsenen Patienten männlich [27]. In der EMERALD-Studie waren 82% der Teilnehmer der Teilpopulation A3 (Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen) männlich. Die Studie ist somit im Hinblick auf die Geschlechterverteilung auf Deutschland uneingeschränkt übertragbar.

Die in der Studie eingeschlossenen Teilnehmer hatten zu Studienbeginn ein mittleres Alter (MW  $\pm$  SD) von  $45,1 \pm 10,8$  Jahren und erhielten vor durchschnittlich ca.  $11,6 \pm 8,4$  Jahren ihre Erstdiagnose. Im Vergleich dazu lag das durchschnittliche Alter der neu diagnostizierten Patienten in Deutschland 2016 bei (MW  $\pm$  SD)  $38,4 \pm 11,5$  Jahren und wich auch in den Vorjahren nur gering davon ab (2015:  $37,9 \pm 11,5$  Jahre; 2014:  $38,0 \pm 11,5$  Jahre) [26].<sup>13</sup> Die Patienten in der Studie waren demnach im Mittel etwa 7 Jahre älter als die neu-diagnostizierten Patienten in Deutschland. Dieser Unterschied lässt sich dadurch erklären, dass es sich in der Studie nicht um neu-diagnostizierte Patienten handelt, sondern um antiretroviral vorbehandelte Patienten, bei denen bereits im Durchschnitt  $11,6 \pm 8,4$  Jahren vor Studieneinschluss die HIV-1-Diagnose gestellt wurde und die im Mittel seit  $8,7 \pm 6,7$  Jahren eine antiretrovirale Therapie erhalten hatten. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass die Studie auch hinsichtlich des Altersspektrums auf die Population der vorbehandelten Patienten mit einer HIV-1-Infektion in Deutschland übertragbar ist.

Der Vergleichsarm der EMERALD-Studie beinhaltete die Fortführung der bisherigen antiretroviralen Therapie bestehend aus der Kombination eines bPI mit der fixen Wirkstoffkombination FTC/TDF (vgl. auch Tabelle 4-7). Als bPI waren in der Studie folgende Kombinationen erlaubt: DRV/RTV, DRV/COBI, ATV/RTV, ATV/COBI und LPV/RTV. Alle im Vergleichsarm der Studie angewendeten Wirkstoffe sind in Deutschland zur Behandlung der HIV-1-Infektion zugelassen [28-32].

Die Dosierung der Wirkstoffe in allen beteiligten Ländern wurde entsprechend der für Deutschland gültigen Fachinformation durchgeführt.

---

<sup>13</sup> eigene Berechnungen auf Grundlage der SurvStat Daten bezogen ausschließlich auf die erwachsene Population

Zusammenfassend wird davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der EMERALD-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ohne Einschränkungen gegeben ist.

### Auswertungspopulationen

#### *ITT-Population und Safety-Population*

Die ITT-Population enthält alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation nach der Randomisierung erhalten hatten. Es ist das primäre Analyseset für die Wirksamkeitsanalysen. Wirksamkeitsdaten bis zum Datum der letzten Dosis der randomisierten Studie werden inkludiert. Die Population umfasst 763 Patienten in der DRV/COBI/FTC/TAF- und 378 Patienten in der Kontrollgruppe.

Die Sicherheit wird ebenfalls auf Grundlage der ITT-Population evaluiert. Für die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit werden alle Daten von der ersten bis zur letzten Gabe der Studienmedikation bis Woche 48 bzw. im Falle eines Therapieabbruchs bis zu 48 Stunden nach Therapieabbruch herangezogen.

#### *Population der Knochensubstudie*

Alle Sicherheitsanalysen der Knochensubstudie basieren auf der der Knochensubstudie (engl. Bone-Investigation-Substudy-Population, BIS). Diese umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation nach der Randomisierung erhielten und wenigstens einen Messwert für Biomarker oder Knochenmineraldichte nach Baseline aufwiesen. Die Population umfasst 209 Patienten in der DRV/COBI/FTC/TAF- und 108 Patienten in der Kontrollgruppe.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TMC114IFD3013 (EMERALD)	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die EMERALD-Studie ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Studie.

Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Web-Response-Systems (IWRS), daher kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und einer verdeckten Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme (Intervention versus Kontrolle). Dabei wurde zusätzlich eine Stratifizierung auf Grundlage der in der vorausgehenden ART verwendeten bPI in folgende Kategorien vorgenommen: DRV/RTV, DRV/COBI; ATV/RTV, ATV/COBI oder LPV/RTV.

Im Rahmen dieser offenen Studie waren weder die Patienten noch die Prüfarzte in Bezug auf die Zugehörigkeit zu dem jeweiligen Studienarm verblindet. Dies führt jedoch nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene, weil alle Endpunkte bis auf die Endpunkte zur Sicherheit mit validierten Testverfahren im Zentrallabor analysiert wurden. Der Einfluss der fehlenden Verblindung auf die Verzerrung einzelner Endpunkte wird im Rahmen der Endpunktdarstellung gesondert diskutiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

Die im Dossier und im Studienbericht dargestellten Daten und statistischen Auswertungen entsprechen den im Studienprotokoll und den SAP vorab definierten Parametern, was eine weitestgehend ergebnisunabhängige Berichterstattung widerspiegelt. Anhand des Studienberichts wurden keine sonstigen, die Studie verzerrenden Aspekte ausgemacht.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

#### **4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

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

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Endpunkt</b>	<b>Studie: TMC114IFD3013 (EMERALD)</b>
<b>Morbidität</b>	
Virologischer Rebound	Ja
Virologische Wirksamkeit Virologischer Erfolg	Ja
Immunologische Wirksamkeit (CD4 <sup>+</sup> -T-Zellzahl)	Ja
AIDS-definierende Ereignisse des Stadiums 4	Ja
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	Nein
<b>Mortalität</b>	
Ja	
<b>Nebenwirkungen</b>	
UE	Ja
SUE	Ja
UE Grad 3-4 nach DAIDS	Ja
Therapieabbrüche aufgrund von UE	Ja
UESI	Ja
Renale Endpunkte	
Renale UE	Ja
eGFR <sub>CrCG</sub>	Ja
UPCR	Ja
Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio	Ja
Ossäre Endpunkte	
Ossäre UE	Ja
BMD <sub>Hüfte</sub>	Ja
T-Score <sub>Hüfte</sub>	Ja
BMD <sub>Wirbelsäule</sub>	Ja
T-Score <sub>Wirbelsäule</sub>	Ja
AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom (engl. Acquired Immune Deficiency Syndrome); BMD: Knochenmineraldichte (engl.: bone mineral density); CD4: Differenzierungsmarker Nr. 4 (engl.: cluster of differentiation 4); DAIDS: Division of AIDS; eGFR <sub>CrCG</sub> : eGFR erhoben anhand der Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; UPCR: Verhältnis von Protein zu Kreatinin im Urin (engl.: urine protein to creatinine ratio)	

#### 4.3.1.3.1 Ergebnisse klinisch relevanter und patientenrelevanter Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Nur für Teilpopulation A3 des Anwendungsgebietes von DRV/COBI/FTC/TAF (Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit) konnte eine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens relevant ist. Daher beziehen sich die im Folgenden dargestellten und diskutierten Endpunkte ausschließlich auf die Teilpopulation A3.

#### 4.3.1.3.1 Virologischer Rebound

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung des virologischen Rebounds aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
TMC114IFD3013 (EMERALD)	<p>Der Endpunkt virologischer Rebound gibt den Anteil der Patienten in der ITT-Population wieder, der bis einschließlich Woche 48 einen virologischen Rebound aufwies.</p> <p>Rebound war hierbei definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durch zwei Tests bestätigte Viruslast von <math>\geq 50</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml bis einschließlich Woche 48</li> <li>• Viruslast von <math>\geq 50</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml bei der letzten (einmaligen) Messung vor einem frühzeitigen Therapieabbruch (der Grund für den Abbruch ist dabei irrelevant)</li> </ul> <p>Alle weiteren Situationen wurden nicht als Rebound gewertet.</p> <p>Zur Bestimmung der Viruslast wurde die Kopienanzahl der HIV-1-RNA im Blutplasma mit validierten Testverfahren im Zentrallabor bestimmt. Das betrachtete Analysefenster bis Woche 48 umfasst die Wochen 42-54.</p>

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den virologischen Rebound 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
TMC114IFD3013 (EMERALD)						
Virologischer Rebound	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Die Messung der Viruslast, die dem Endpunkt „virologischer Rebound“ zu Grunde liegt, erfolgte über eine standardisierte Blutabnahme und wurde in einem Zentrallabor automatisiert ausgewertet. Daher ist davon auszugehen, dass der Endpunkt weitestgehend unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren des Patienten, Arztes oder der auswertenden Personen ist und mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu rechnen ist. Das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung wurde zusätzlich dadurch gemindert, dass der Rebound durch eine zweite unabhängige Messung bestätigt werden musste (sofern der Patient die Studie nicht vorher verlassen hatte). Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für den virologischen Rebound (zum Schwellenwert  $\geq 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF		DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI + FTC/TDF		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI]
TMC114IFD3013 (EMERALD)							
Virologische Rebound-Rate bis Woche 48							
$\geq 50$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	763	19 (2,5)	378	8 (2,1)	1,18 [0,51; 2,72] 0,8717	1,18 [0,52; 2,66] 0,6960	0,4%-P. [-1,5; 2,2]
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der ITT-Population. OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Die p-Werte des OR und RR wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren) berechnet.</p> <p>%-P.: Punkte; bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Absolute Risikodifferenz (in %-P.); RNA: Ribonukleinsäure; RR: Risk Ratio; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil;</p> <p>Quelle: Studienbericht und für das Dossier zusätzlich durchgeführte Post-hoc-Analysen</p>							

## Hauptanalyse

Die Viruslast (HIV-1-RNA-Kopien/ml) wurde in der EMERALD-Studie im Serum bestimmt. In der Hauptanalyse wurde eine bestätigte Viruslast  $\geq 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml während der Behandlungsphase bis einschließlich Woche 48 als virologischer Rebound gewertet. Auf Grundlage der Rebound-Rate können Aussagen zur virologischen Wirksamkeit der DRV/COBI/FTC/TAF-Intervention gegenüber dem Kontrollarm abgeleitet werden.

Ein vergleichbarer Anteil der Patienten im Interventionsarm (2,5%) und im Kontrollarm (2,1%) zeigte bis einschließlich Woche 48 einen virologischen Rebound. Die absolute RD betrug 0,4%-P. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 1,18 [0,52; 2,66];  $p=0,6960$ ).

Die RD (Intervention minus Kontrolle) des bestätigten virologischen Rebounds ( $\geq 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml) in der 48-wöchigen Behandlungsperiode war 0,4%-P. (-1,5; 2,2). Da die obere Grenze des 95%-KI der RD die zuvor festgelegte Irrelevanzschwelle von 4,0%-P. nicht überschreitet, konnte damit die Nichtunterlegenheit eines Wechsels auf DRV/COBI/FTC/TAF gegenüber der Beibehaltung der bisherigen ART nachgewiesen werden. Eine Überlegenheit von DRV/COBI/FTC/TAF gegenüber der bisherigen ART konnte wiederum nicht gezeigt werden ( $p=0,654$ ; das 95%-KI der RD beinhaltet zudem den Nulleffekt).

## Nebenanalysen

### *Virologischer Rebound zur Grenze $\geq 20$ bzw. $\geq 200$ HIV-1-RNA-Kopien/ml*

In Nebenanalysen, die als zusätzliche Sensitivitätsanalyse dienen, wurde der virologische Rebound alternativ definiert als eine bestätigte Viruslast im Serum von  $\geq 20$  bzw.  $\geq 200$  HIV-1-RNA-Kopien/ml (siehe Tabelle 4-15).

Tabelle 4-15: Ergebnisse für den virologischen Rebound (zu den Schwellenwerten  $\geq 20$  bzw.  $\geq 200$  HIV-1-RNA-Kopien/ml) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF	
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)
TMC114IFD3013 (EMERALD)				
Nebenanalysen: Virologische Rebound-Rate				
Ergebnisse zu Woche 48				
Schwellenwert: $\geq 20$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	763	80 (10,5)	378	43 (11,4)
Schwellenwert: $\geq 200$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	763	3 (0,4)	378	0 (0,0)
Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der ITT-Population. bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; ITT: Intention-To-Treat; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil Quelle: Studienbericht				

Erwartungsgemäß zeigte aufgrund des niedrigeren Schwellenwerts der größte Anteil der Patienten einen virologischen Rebound zur Grenze  $\geq 20$  HIV-1-RNA-Kopien/ml (DRV/COBI/FTC/TAF: 10,5%; Kontrolle: 11,4%). In der Hauptanalyse zeigten 2,5% der Patienten im Interventions- und 2,1% der Patienten im Kontrollarm einen virologischen Rebound zur Grenze  $\geq 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml. Zur Grenze  $\geq 200$  HIV-1-RNA-Kopien/ml trat nur bei einer sehr geringen Anzahl von Patienten ein virologischer Rebound auf (DRV/COBI/FTC/TAF: 0,4%; Kontrolle: 0,0%).

Das Auftreten eines virologischen Rebounds war abhängig von dem betrachteten Grenzwert der Viruslast im Serum. Insgesamt war das Rebound-Verhältnis zwischen den Behandlungsgruppen zu allen drei Grenzwerten vergleichbar. Diese Nebenanalysen zeigen als Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Daten. Das Verhältnis an Patienten, bei denen ein Rebound im Studienverlauf auftrat war auch in Bezug auf diverse Schwellenwerte ( $\geq 20$ ,  $\geq 50$ ,  $\geq 200$  HIV-1-RNA-Kopien/ml) zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

*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.*

### **Metaanalyse**

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 im Detail beschrieben ist die EMERALD-Studie in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.2 Virologische Wirksamkeit

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung der virologischen Wirksamkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
TMC114IFD3013 (EMERALD)	<p>Der Endpunkt virologische Wirksamkeit, operationalisiert die Viruslast mit Hilfe des FDA-Snapshot-Algorithmus in der ITT-Population wie folgt:</p> <p>Liegt im 48-Wochen-Zeitfenster für einen Studienteilnehmer mindestens ein Wert zur Viruslast vor, wird dieser entsprechend des letzten verfügbaren Wertes im 48-Wochen-Zeitfenster klassifiziert als:</p> <p><b>„Virologischer Erfolg“</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wenn die Viruslast bei &lt;50 HIV-1-RNA-Kopien/ml liegt</li> </ul> <p><b>„Virologisches Versagen“</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wenn die Viruslast bei <math>\geq 50</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml liegt</li> <li>- bei virologischem Versagen, das zum Studienabbruch führt</li> <li>- Studienabbruch aufgrund eines anderen Grundes außer UE/Tod und mit einem zuletzt verfügbaren Wert der Viruslast <math>\geq 50</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml</li> </ul> <p>Liegt im 48-Wochen-Zeitfenster für einen Studienteilnehmer kein Wert zur Viruslast vor, wird er kategorisiert als:</p> <p><b>„Kein Wert für Viruslast im 48-Wochen-Analysefenster verfügbar“</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Studienabbruch aufgrund von UE/Tod (Patienten fallen in diese Kategorie, wenn sie vor dem 48-Wochen-Analysefenster die Studie abbrechen, unabhängig von der Höhe der Viruslast)</li> <li>- Studienabbruch aufgrund eines anderen Grundes<sup>a</sup> außer UE/Tod und mit einem zuletzt verfügbaren Wert der Viruslast &lt;50 HIV-1-RNA-Kopien/ml oder fehlendem Wert</li> <li>- Fehlende Werte während des 48-Wochen-Analysefensters, aber noch in der Studie.</li> </ul> <p>Zusätzliche Sensitivitätsanalysen der virologischen Wirksamkeit mit Hilfe des FDA-Snapshot-Algorithmus erfolgen mit den Schwellenwerten 20 und 200 HIV-1-RNA-Kopien.</p>
	<p><sup>a</sup> Andere Gründe für Studienabbruch: z.B. Studienbeendigung durch Sponsor, Teilnehmer erfüllt Ein-/Ausschlusskriterien nicht, unzureichende Therapieadhärenz hinsichtlich der Studienmedikation, Entscheidung des Studienteilnehmers, Lost-To-Follow-Up, andere</p>

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die virologische Wirksamkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TMC114IFD3013 (EMERALD)						
Virologische Wirksamkeit	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Die Messung der Viruslast, die dem Endpunkt „virologische Wirksamkeit“ zu Grunde liegt, erfolgt über eine standardisierte Blutabnahme und wird in einem Zentrallabor automatisiert ausgewertet. Daher ist davon auszugehen, dass der Endpunkt weitestgehend unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren, des Patienten, Arztes oder der auswertenden Personen ist und mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu rechnen ist. Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für die virologische Wirksamkeit (zum Schwellenwert 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF		DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI + FTC/TDF		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI]
TMC114IFD3013 (EMERALD)							
Ergebnisse zu Woche 48							
Virologischer Erfolg <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml zu Woche 48	763	724 (94,9)	378	354 (93,7)	1,26 [0,75; 2,13] 0,4653	1,01 [0,98; 1,05] 0,3891	1,2 %-P. [-1,7; 4,1]
Virologisches Versagen	763	6 (0,8)	378	2 (0,5)			
≥50 HIV-1-RNA-Kopien/ml zu Woche 48	763	4 (0,5)	378	2 (0,5)			
Studienabbruch durch virologisches Versagen	763	0	378	0			
Studienabbruch durch anderen Grund und letzte Viruslast ≥50 HIV-1-RNA-Kopien/ml	763	2 (0,3)	378	0			
Keine HIV-1-RNA-Daten im 48-Wochen-Fenster	763	33 (4,3)	378	22 (5,8)			
Studienabbruch aufgrund von UE/Tod	763	11 (1,4)	378	4 (1,1)			
Studienabbruch durch anderen Grund und letzte Viruslast <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml (oder fehlt)	763	19 (2,5)	378	16 (4,2)			

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

Fehlender Wert im Analysefenster, aber noch in Studie	763	3 (0,4)	378	2 (0,5)			
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der ITT-Population. Die OR, RR, und RD wurden über Mantel-Haenszel-Schätzungen bestimmt. Die p-Werte des OR und RR wurden mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren) errechnet.</p> <p>%-P.: Prozentpunkte; bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Absolute Risikodifferenz (in %-P.); RR: Risk Ratio; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil;</p> <p>Quelle: Studienbericht und für das Dossier zusätzlich durchgeführte Post-hoc-Analysen</p>							

## Hauptanalyse

In der EMERALD-Studie wurde die Viruslast im Serum als Parameter der virologischen Wirksamkeit der ART bestimmt und nach dem Snapshot-Ansatz der FDA ausgewertet (Hauptanalyse).

Ein virologischer Erfolg bezeichnet, dass ein vorher definierter Grenzwert für die HIV-1-RNA-Kopienanzahl pro ml Blutserum zum primären Auswertzeitpunkt (48 Wochen) nicht überschritten wird. In der Hauptanalyse der EMERALD-Studie wurde eine Viruslast <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml bis Woche 48 als virologischer Erfolg definiert. Da gemäß den Einschlusskriterien die Teilnehmer bereits zu Studienbeginn eine Viruslast <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml aufweisen mussten (siehe Tabelle 4-80), bestand der virologische Therapieerfolg in der anhaltenden Repression der viralen Replikation bis zum Auswertzeitpunkt zu Woche 48.

Zu Woche 48 wiesen 94,9% Patienten des DRV/COBI/FTC/TAF-Arms und 93,7% des Kontrollarms einen virologischen Erfolg auf. Die absolute Risikoreduktion lag bei 1,2%-Punkten zugunsten von DRV/COBI/FTC/TAF. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (RR [95 %-KI]: 1,01 [0,98; 1,05]; p=0,3891).

Ein protokoll-definiertes virologisches Versagen wurde zu Woche 48 bei 0,8% der Patienten im DRV/COBI/FTC/TAF- und bei 0,5% der Patienten im Kontrollarm nachgewiesen. Hauptgrund war in beiden Behandlungsarmen die tatsächliche Überschreitung des Grenzwerts der Viruslast von 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml.

Für einen Anteil von 4,3% in der Interventions- und 5,8% in der Kontrollgruppe lagen zu Woche 48 keine HIV-1-RNA-Daten vor. Während in beiden Behandlungsgruppen der Patientenanteil vergleichbar war, der aufgrund von UE oder Tod die Studie abbrach oder für den ohne einen Therapieabbruch keine Werte zur Viruslast zu Woche 48 vorlag, war der Patientenanteil, der die Studie aus einem anderen Grund als UE oder Tod abbrach, in der Kontrollgruppe mit 4,2% deutlich höher als in der Interventionsgruppe (2,5%).

## Nebenanalyse

### ***Virologische Wirksamkeit in Bezug auf die Schwellenwerte 20 und 200 HIV-1-RNA-Kopien /ml***

In der Nebenanalyse, die als zusätzliche Sensitivitätsanalyse dient, wurde die virologische Wirksamkeit alternativ im Hinblick auf die Schwellenwerte 20 und 200 HIV-1-RNA-Kopien pro ml Serum bewertet. Ein virologischer Erfolg bzw. virologisches Versagen wurde analog zur Hauptanalyse mit Hilfe des FDA-Snapshot-Algorithmus ausgewertet (siehe Tabelle 4-18).

Tabelle 4-19: Nebenanalyse – Ergebnisse für die virologische Wirksamkeit (zu den Schwellenwerten 20, 50 bzw. 200 HIV-1-RNA-Kopien/ml) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mittels FDA-Snapshot-Algorithmus

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF	
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)
TMC114IFD3013 (EMERALD)				
Ergebnisse zu Woche 48				
Virologischer Erfolg				
<20 HIV-1-RNA-Kopien/ml	763	685 (89,8)	378	334 (88,4)
<200 HIV-1-RNA-Kopien/ml	763	725 (95,0)	378	356 (94,2)
Virologisches Versagen				
≥20 HIV-1-RNA-Kopien/ml	763	47 (6,2)	378	22 (5,8)
≥200 HIV-1-RNA-Kopien/ml	763	3 (0,4)	378	0 (0,0)
Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der ITT-Population, die Kategorisierung anhand des FDA-Snapshot-Algorithmus.				
bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; ITT: Intention-To-Treat; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil				
Quelle: Studienbericht				

Der Anteil der Patienten, die zum Auswertzeitpunkt einen virologischen Erfolg bzw. ein virologisches Versagen aufwiesen, ist abhängig vom jeweils betrachteten Schwellenwert.

Erwartungsgemäß zeigte sich zu Woche 48 in der Nebenanalyse der kleinste Anteil an Patienten mit einem virologischen Erfolg zur Grenze <20 HIV-1-RNA-Kopien/ml (DRV/COBI/FTC/TAF: 89,8%; Kontrolle: 88,4%) und der größte Anteil zur Grenze <200 HIV-1-RNA-Kopien/ml (DRV/COBI/FTC/TAF: 95,0%; Kontrolle: 94,2%).

Das Verhältnis der Patienten, die einen virologischen Erfolg zu Woche 48 aufwiesen, war in beiden Behandlungsarmen unabhängig vom Schwellenwert vergleichbar. Es zeigte sich bei allen drei untersuchten Grenzwerten jeweils ein leicht erhöhter Patientenanteil mit virologischem Erfolg im Interventions- gegenüber dem Kontrollarm.

Analog zeigte sich zu Woche 48 in der Nebenanalyse erwartungsgemäß der größte Patientenanteil mit einem protokoll-definierten virologischen Versagen zur Grenze <20 HIV-1-RNA-Kopien/ml (DRV/COBI/FTC/TAF: 6,2%; Kontrolle: 5,8%) und der kleinste Anteil zur Grenze <200 HIV-1-RNA-Kopien/ml (DRV/COBI/FTC/TAF: 0,4%; Kontrolle: 0,0%). Zur Grenze <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml zeigte in beide Behandlungsgruppen ein Anteil von 0,5% ein virologisches Versagen.

Die Ergebnisse der Nebenanalyse sind konsistent zur Hauptanalyse. Es zeigte sich, dass bei einem niedrigen Schwellenwert ein größerer Anteil an Patienten ein virologisches Versagen

aufwies und dass mit steigendem Schwellenwert der Patientenanteil sank, dessen Viruslast den kritischen Schwellenwert überschritt.

Ein protokoll-definiertes virologisches Versagen (durch Überschreiten eines festen Schwellenwertes für die Viruslast) trat in Abhängigkeit von diesem betrachteten Schwellenwert in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig auf.

### ***Ersetzungsstrategie fehlender Werte***

Zur Imputation fehlender Werte wurden neben dem FDA-Snapshot-Algorithmus der FDA-TLOVR-Algorithmus als Ersetzungsstrategie für fehlende Werte genutzt um die Robustheit der Datenauswertung zu testen (siehe Tabelle 4-20).

#### *FDA-TLOVR-Algorithmus*

Bei der Imputation fehlender Werte mit Hilfe des FDA-TLOVR-Algorithmus wurde unterschieden nach Respondern und Nicht-Respondern zu einem bestimmten Zeitpunkt.

#### Responder:

Patienten, die zu diesem und dem darauffolgenden Zeitpunkt eine Viruslast von <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml bzw. die jeweiligen Schwellenwerte (<20 oder <200) aufwiesen.

#### Nicht-Responder:

- Patienten, die die Studie (permanent), zu diesem oder einem früheren Zeitpunkt vorzeitig beendet haben
- Patienten, die einen HIV-1-RNA-Rebound  $\geq 50$  (bzw. den jeweiligen Schwellenwerten  $\geq 20$  oder  $\geq 200$ ) zu diesem und dem darauffolgenden Zeitpunkt zeigten
- Patienten, die einen bestätigten Rebound zu einem früheren Zeitpunkt hatten (unabhängig davon, ob eine erneute Suppression der Viruslast erreicht wurde)

Zwischenzeitlich fehlende Werte werden als Ansprechen gewertet, wenn die Visite direkt vor dem fehlenden Wert und der unmittelbar folgenden Visite ein Ansprechen zeigen. Falls der Patient seine folgende Visite noch nicht absolviert haben sollte, werden die fehlenden Werte erst ersetzt, wenn der Teilnehmer die folgende Visite absolviert oder die Studie abgebrochen hat.

Liegen mehrere Messungen zur Viruslast im selben Zeitfenster vor, werden alle herangezogen um die TLOVR-Ersetzung vorzunehmen. Hat der Teilnehmer den Termin für die Folgevisite noch nicht erreicht, wird er aus der Analyse der fehlenden Werte für diesen Zeitpunkt ausgeschlossen.

Tabelle 4-20: Sensitivitätsanalyse für Ersetzungsstrategien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF	
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)
TMC114IFD3013 (EMERALD)				
Ergebnisse zu Woche 48				
FDA-Snapshot-Algorithmus				
<b>Schwellenwert 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml</b>				
Virologischer Erfolg <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml	763	724 (94,9)	378	354 (93,7)
Virologisches Versagen ≥50 HIV-1-RNA-Kopien/ml	763	6 (0,8)	378	2 (0,5)
FDA-TLOVR-Algorithmus				
<b>Schwellenwert 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml</b>				
Responder	763	715 (93,7)	378	351 (92,9)
Nicht-Responder	763	48 (6,3)	378	27 (7,1)
Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der ITT-Population, die jeweils angewendete Ersetzungsstrategie ist im Text beschrieben.				
bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; ITT: Intention-To-Treat; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; TLOVR: time to loss of virologic response				
Quelle: Studienbericht				

Im Rahmen der Datenauswertung mit Hilfe des Snapshot-Algorithmus hatte ein vergleichbarer Anteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen in Woche 48 eine Viruslast unter 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml (DRV/COBI/FTC/TAF: 94,9%; Kontrolle: 93,7%). Auch die Auswertung, die den FDA-TLOVR-Algorithmus als Ersetzungsstrategie nutzte, zeigte in beiden Behandlungsarmen etwas geringere, aber dennoch vergleichbare Resultate (DRV/COBI/FTC/TAF: 93,7%; Kontrolle: 92,9%). Die Ergebnisse der Ersetzungsstrategie FDA-TLOVR-Algorithmus war somit vollständig konsistent zur Auswertung des Endpunkts anhand des FDA-Snapshot-Algorithmus.

*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.*

### **Metaanalyse**

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 im Detail beschrieben ist die EMERALD-Studie in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.3 Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl)

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung der immunologischen Wirksamkeit

Studie	Operationalisierung
TMC114IFD3013 (EMERALD)	Die immunologische Wirksamkeit beschreibt die Veränderung der CD4 <sup>+</sup> -T-Zellzahl vom Ausgangswert der Baseline-Visite bis zur Woche 48. Die Veränderung der kontinuierlichen Variablen erfolgte mit Hilfe deskriptiver Statistik. Die Differenz der beiden Behandlungsgruppen und der dazugehörigen 95% Konfidenzintervalle wurden mit ANCOVA berechnet, adjustiert nach dem Stratifizierungsfaktor bPI zur Screeningvisite mit Baseline-Wert und Behandlung als Kovariablen. Alle Patienten mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem post Baseline-Wert wurden ausgewertet. Fehlende intermittierende Werte wurden durch den letzten erhobenen Wert ersetzt (LOCF, last observation carried forward).

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die immunologische Wirksamkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TMC114IFD3013 (EMERALD)						
Immunologische Wirksamkeit	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Die Messung der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl, die dem Endpunkt „immunologische Wirksamkeit“ zu Grunde liegt, erfolgt über eine standardisierte Blutabnahme und wird in einem Zentrallabor automatisiert ausgewertet. Daher ist davon auszugehen, dass der Endpunkt weitestgehend unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren,

des Patienten, Arztes oder der auswertenden Personen ist und mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu rechnen ist.

Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl)

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF				bPI + FTC/TDF				DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI + FTC/TDF	
	N	MW (SD) zum Studien- beginn	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	CFB (SE)	N	MW (SD) zum Studien- beginn	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	SMD <sup>b</sup> [95%-KI]
TMC114IFD3013 (EMERALD)										
		(Zellen/mm <sup>3</sup> )				(Zellen/mm <sup>3</sup> )			(Zellen/mm <sup>3</sup> )	
CD4 <sup>+</sup> -T-Zellzahl zu Woche 48	763	653,33 (251,78)	673,66 (268,08)	18,693 (7,203)	378	641,68 (255,59)	649,91 (253,79)	4,912 (9,053)	13,781 [-4,851; 32,413] 0,1470	0,072 [-0,051; 0,195]

Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der ITT-Population.

<sup>a</sup> Berechnung mittels ANCOVA, adjustiert nach Stratifizierungsfaktor bPI zur Screeningvisite mit Baseline-Wert und Behandlung als Kovariablen. Die Ersetzung fehlender Werte erfolgte mittels LOCF-Methode.

<sup>b</sup> SMD: nach Hedge's g

ANCOVA: Kovarianzanalyse (engl. analysis of covariance); bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor; CD4: Differenzierungsmarker Nr. 4 (engl.: cluster of differentiation 4); CFB: Veränderung der Werte vom Auswertungszeitpunkt zur Baseline-Visite (engl.: change from baseline); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MW: Mittelwert (arithmetisches Mittel); SD: Standardabweichung (engl.: standard deviation); SE: Standardfehler des Mittelwertes (engl.: standard error); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil

Quelle: Für das Dossier zusätzlich durchgeführte Post-hoc-Analysen

## Hauptanalyse

In der EMERALD-Studie wurde die Veränderung der Anzahl CD4<sup>+</sup>-T-Zellen im Blut als maßgeblichen Parameter für die immunologische Wirksamkeit der ART erhoben.

Dabei zeigte sich im Zeitraum vom Studienbeginn bis zum Auswertzeitpunkt nach 48 Wochen im Interventionsarm eine mittlere Zunahme der CD4<sup>+</sup>-T-Zellen um 18,693 Zellen/mm<sup>3</sup>, im Kontrollarm von 4,921 Zellen/mm<sup>3</sup>. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe (Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: 13,781 Zellen/mm<sup>3</sup> [-4,851; 32,413]; p=0,1470).

## Nebenanalysen

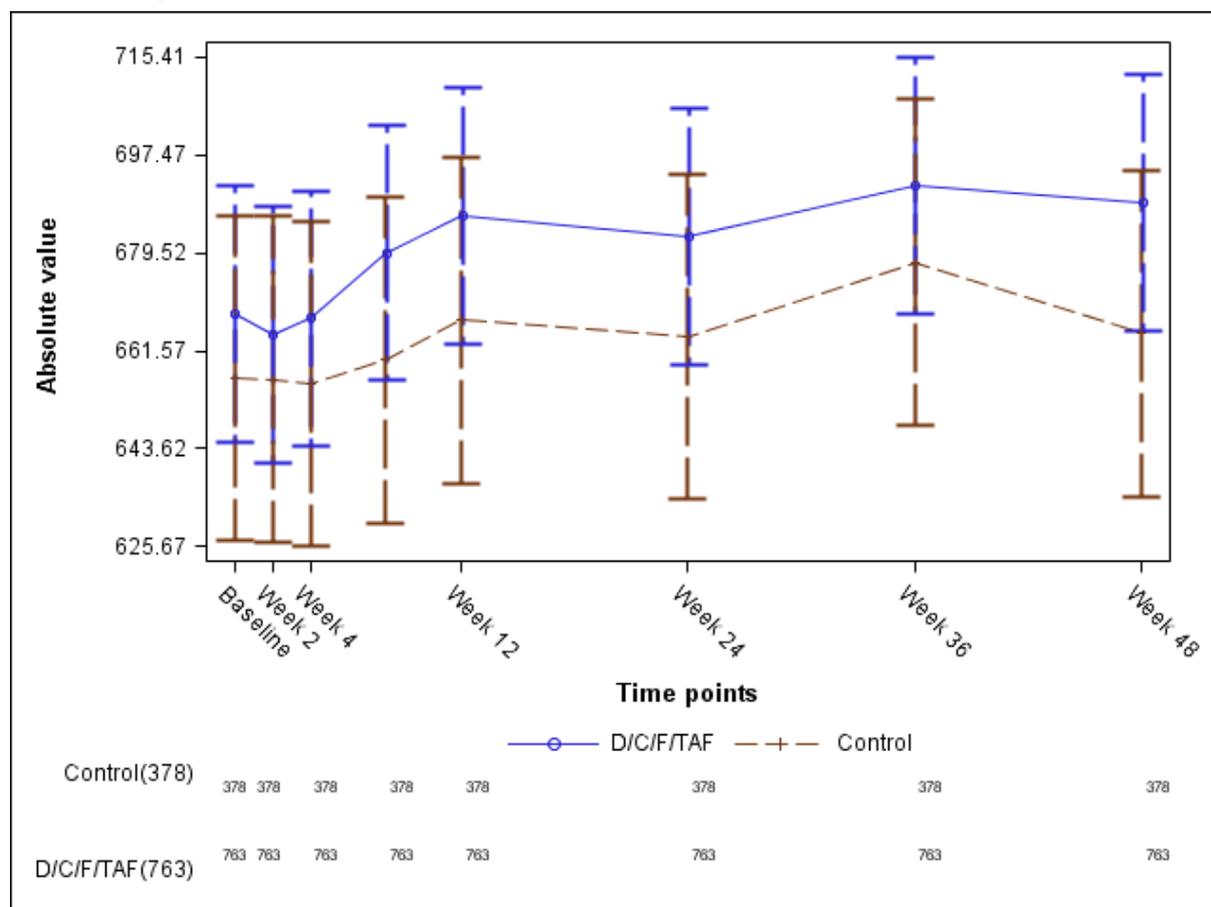


Abbildung 4-2: CD4<sup>+</sup>-Zellzahl (in Zellen/mm<sup>3</sup>) im zeitlichen Verlauf als geschätztes Mittel mit Interaktionsterm ( $\pm$ SE), basierend auf der MMRM-Analyse

Über den Studienverlauf war die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zu allen Erhebungszeitpunkten leicht höher (siehe Abbildung 4-2).

*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.*

**Metaanalyse**

Es wird nur eine Studie dargestellt, daher entfällt die Notwendigkeit einer Metaanalyse.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 im Detail beschrieben ist die EMERALD-Studie in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.4 AIDS-definierende Ereignisse des Stadiums 4

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung der AIDS-definierenden Ereignisse des Stadiums 4

Studie	Operationalisierung
TMC114IFD3013 (EMERALD)	<p>Dargestellt ist der Anteil der Patienten der ITT-Population, bei denen bis zum Auswertzeitpunkt in Woche 48 mindestens ein AIDS-definierendes Ereignis aufgetreten war.</p> <p>Die Beurteilung als AIDS-definierendes Ereignis folgte der WHO-Klassifikation zur Schweregradeinteilung der HIV-Infektion [8]. AIDS-definierende Ereignisse waren damit alle Ereignisse des Schweregrads 4 der Klassifikation, d. h. im Einzelnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wasting-Syndrom</li> <li>• Pneumocystis-Pneumonie</li> <li>• Rezidivierende schwere bakterielle Pneumonie</li> <li>• Chronische Herpes simplex-Infektion (orolabial, genital oder anorektal für eine Dauer von länger als einem Monat oder viszeral)</li> <li>• Ösophagus-Candidainfektion (oder Candida-Infektion der Trachea, Bronchien oder Lungen)</li> <li>• Extrapulmonäre Tuberkulose</li> <li>• Karposi-Sarkom</li> <li>• Cytomegalievirus-Infektion (Retinitis oder Infektion anderer Organe)</li> <li>• Toxoplasmose des zentralen Nervensystems</li> <li>• HIV-Enzephalopathie</li> <li>• Extrapulmonale Kryptokokken einschließlich Meningitis</li> <li>• Disseminierte nicht-tuberkulöse mykobakterielle Infektion</li> <li>• Progressive multifokale Leukoenzephalopathie</li> <li>• Chronische Kryptosporidiose (mit Durchfall)</li> <li>• Chronische Isosporiasis mit Isospora belli</li> <li>• Disseminierte Mykose (Coccidiomykose oder Histoplasmose)</li> <li>• Rezidivierende nicht-typhöse Salmonella-Bakteriämie</li> <li>• Lymphom (zerebrale oder B-Zell-Non-Hodgkin) oder andere feste HIV-assoziierte Tumoren)</li> <li>• Invasives Zervixkarzinom</li> <li>• Atypische disseminierte Leishmaniose<sup>1</sup></li> <li>• Symptomatische HIV-assoziierte Nephropathie oder symptomatische HIV-assoziierte Kardiomyopathie<sup>1</sup></li> </ul> <p><sup>1</sup> laut CDC-Klassifikation kein AIDS-definierendes Ereignis</p>

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials der AIDS-definierenden Ereignisse des Stadiums 4

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TMC114IFD3013 (EMERALD)						
AIDS-definierende Ereignisse des Stadiums 4	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei EMERALD handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Bei den AIDS-definierenden Ereignissen des Stadiums 4 handelt es sich um besonders schwere Ereignisse, deren Beurteilung nach objektiven Kriterien anhand der WHO-Definition erfolgt und nicht von subjektiven Faktoren beeinflusst wird. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt der AIDS-definierenden Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-26: Ergebnisse zu AIDS-definierenden Ereignissen des Stadiums 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF		DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI + FTC/TDF		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI]
TMC114IFD3013 (EMERALD)							
AIDS-definierende Ereignisse des Stadiums 4 zu Woche 48	763	0 (0,0)	378	0 (0,0%)	-	-	-
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der ITT-Population.</p> <p>%-P.: Prozentpunkte; AIDS: Erworbenes Immundefektsyndrom (engl. Acquired Immune Deficiency Syndrome); bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl. boosted protease inhibitor); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz (in %-P.); RR: Risk Ratio; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil;</p> <p>Quelle: Studienbericht</p>							

In der EMERALD-Studie wurden AIDS-definierende Ereignisse des Stadiums 4 als maßgeblicher patientenrelevanter Endpunkt im Indikationsgebiet erhoben. Dabei traten im Zeitraum vom Studienbeginn bis zum Auswertzeitpunkt nach 48 Wochen im Interventionsarm und im Kontrollarm keine AIDS-definierenden Ereignisse des Stadiums 4 auf.

*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.*

**Metaanalyse**

Es wird nur eine Studie dargestellt, daher entfällt die Notwendigkeit einer Metaanalyse.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 im Detail beschrieben ist die EMERALD-Studie in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.5 Mortalität

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung der Mortalität

Studie	Operationalisierung
TMC114IFD3013 (EMERALD)	Die Mortalität als patientenrelevanter Endpunkt ist definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die in der Safety-Population vom Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Auswertungszeitpunkt zu Woche 48 auftraten.

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Mortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TMC114IFD3013 (EMERALD)						
Mortalität	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Mortalität wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst.

Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse zur Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF		DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI + FTC/TDF		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI]
TMC114IFD301 3 (EMERALD)							
Mortalität bis Woche 48	763	0 (0,0)	378	0 (0,0)	-	-	-
Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der Safety-Population. %-P.: Prozentpunkte; bPI: pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl.: boosted protease inhibitor); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz (in %-P.); RR: Risk Ratio; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil Quelle: Studienbericht							

Im Verlauf der EMERALD-Studie gab es bis einschließlich Woche 48 weder im Interventions- noch im Kontrollarm Todesfälle.

*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.*

**Metaanalyse**

Es wird nur eine Studie dargestellt, daher entfällt die Notwendigkeit einer Metaanalyse.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 im Detail beschrieben ist die EMERALD-Studie in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunktes UE

Studie	Operationalisierung
TMC114IFD3013 (EMERALD)	<p>Der Endpunkt gibt den Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bis Woche 48 wieder.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) sind definiert als jede unerwünschte Veränderung des Zustands des Patienten, d. h. jedes nachteilige oder ungewollte Anzeichen, inklusive abnormer Laborergebnisse, Symptome oder Krankheiten, die während des Verlaufs der Studie auftrat, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation steht.</p> <p>Dies umfasst alle:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereignisse, die neu auftraten</li> <li>• Ereignisse, deren Schwere oder Häufigkeit zunahm</li> <li>• Ereignisse, die in ihrer Natur im Vergleich zur Baseline verändert waren</li> <li>• Ergebnisse diagnostischer Prozeduren, die nach Protokoll erhoben wurden und abnormal waren (inklusive abnormaler Labortestergebnisse)</li> <li>• Komplikationen während einer Schwangerschaft oder Schwangerschaftsabbrüche</li> </ul> <p>UE schlossen folgende Punkte <u>nicht</u> ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medizinische oder chirurgische Prozeduren, deren Ursache ein UE war und das als solches gezählt wurde</li> <li>• Bestehende Beschwerden oder Laborabnormalitäten, die bereits bei der Screeningvisite bestanden oder davor festgestellt wurden; alle medizinischen Beschwerden oder klinisch signifikanten Laborabnormalitäten, die bereits vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung begannen</li> <li>• Situationen, in denen keine unerwünschte medizinische Veränderung vorlag, z.B. geplante Krankenhausaufenthalte für selbstgewählte kosmetische Eingriffe oder aus sozialen oder aus Gründen der Zweckmäßigkeit</li> <li>• Überdosierung ohne klinische Folgeerscheinungen</li> <li>• Unkomplizierte Schwangerschaft</li> <li>• Ein selbstbestimmter induzierter Schwangerschaftsabbruch ohne medizinischen Grund</li> </ul> <p>Alle UE vom Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum primären Auswertungszeitpunkt in Woche 48 bzw. bis 2 Tage nach Therapieabbruch wurden aufgezeichnet.</p> <p>UE wurden zusätzlich nach bevorzugter Bezeichnung (preferred term, PT) und Systemorganklasse (system organ class, SOC) der MedDRA-Klassifikation v19.0 zusammengefasst. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde entsprechend der Kriterien der DAIDS Einteilung in der Studie erfasst und ist für die Grade 3-4 in 4.3.1.3.1.8 aufgeführt.</p>

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials der unerwünschten Ereignisse

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TMC114IFD3013 (EMERALD)						
UE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse enthält unter anderem auch die weniger schweren Ereignisse (Grad 1-2), die einer stärkeren subjektiven Beeinflussung durch Patient und/oder Arzt unterliegen als die schwereren Ereignisse (3-4), so dass für den Endpunkt Gesamtrate der UE ein bedeutendes Verzerrungspotenzial besteht.

Des Weiteren besteht für den vorliegenden Endpunkt ein zusätzliches Verzerrungspotenzial dadurch, dass in der Studie die Fortführung der bisherigen Therapie mit einer Umstellung auf DRV/COBI/FTC/TAF verglichen wird. Dieser Aspekt führt tendenziell zu einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten der Intervention, da es bei einem Therapiewechsel häufig zu UE kommt und diese im Fall der Vergleichsintervention schon vor Beginn der Studie auftraten und somit für die Studie nicht mehr relevant sind, es sei denn eine Verschlechterung des Ereignisses nach Beginn der Studie wurde erneut als UE gewertet.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse zur unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF		DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI + FTC/TDF		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI]
TMC114IFD3013 (EMERALD)							
UE bis Woche 48	763	625(81,9)	378	311(82,3)	0,98 [0,71; 1,35] 0,9506	1,00 [0,94; 1,05] 0,8810	-0,4 %-P. [-5,1; 4,3]
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der Safety-Population. OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Die p-Werte des OR und RR wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren) berechnet.</p> <p>%-P.: Prozentpunkte; bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl.: boosted protease inhibitor); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz (in %-P.); RR: Risk Ratio; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: Studienbericht und für das Dossier zusätzlich durchgeführte Post-hoc-Analysen</p>							

## Hauptanalyse

Insgesamt traten bis Woche 48 bei 81,9% der Patienten im Interventionsarm und bei 82,3% der Patienten im Vergleichsarm mindestens ein UE auf. Dies entspricht einer absoluten RD [95%-KI] von -0,4%-Punkten [-5,1%-P.; 4,3%-P.]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 1,00 [0,94; 1,05]; p=0,8810).

## Nebenanalyse

### *Aufteilung nach bevorzugter Bezeichnung oder Systemorganklasse*

Die unerwünschten Ereignisse wurden für die weitere Analyse nach SOC und PT unterteilt. Tabelle 4-33 zeigt alle UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm auftraten entsprechend ihrer SOC- und PT-Zuordnung.

Tabelle 4-33: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, differenziert nach SOC und PT, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten eines Studienarms auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF	
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)
TMC114IFD3013 (EMERALD)				
UE bis Woche 48 unterteilt nach SOC und PT				
Gesamtrate UE bis Woche 48	763	625 (81,9)	378	311 (82,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	763	375 (49,1)	378	189 (50,0)
Nasopharyngitis	763	81 (10,6)	378	39 (10,3)
Infektion der oberen Atemwege	763	81 (10,6)	378	39 (10,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	763	204 (26,7)	378	92 (24,3)
Rückenschmerzen	763	54 (7,1)	378	21 (5,6)
Osteopenie	763	38 (5,0)	378	21 (5,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	763	205 (26,9)	378	76 (20,1)
Diarrhö	763	60 (7,9)	378	16 (4,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	763	104 (13,6)	378	42 (11,1)
Vitamin D-Mangel	763	50 (6,6)	378	27 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems	763	16 (15,2)	378	36 (9,5)
Kopfschmerz	763	58 (7,6)	378	16 (4,2)
Die Auswertung der UE erfolgte anhand der Safety-Population. bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl.: boosted protease inhibitor); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; PT: bevorzugte Bezeichnung (engl.: preferred term); SOC: Systemorganklasse (engl.: system organ class); TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschte Ereignisse Quelle: Studienbericht				

Bis Woche 48 traten in der EMERALD-Studie am häufigsten UE aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Diese wurden bei 49,1% der Patienten im Interventions- und bei 50,0% der Patienten im Kontrollarm beobachtet und manifestierten sich insbesondere in einer Nasopharyngitis (DRV/COBI/FTC/TAF: 10,6%; Kontrolle: 10,3%) oder einer Infektion der oberen Atemwege (DRV/COBI/FTC/TAF: 10,6%; Kontrolle: 10,3%). Am zweithäufigsten traten Erkrankungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen auf, die etwas häufiger in der Interventionsgruppe (26,7%) als in der Kontrolle (24,3%) auftraten und sich insbesondere im Auftreten von Rückenschmerzen und Osteopenien äußerten. Am dritthäufigsten traten Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes auf, die häufiger in der Interventionsgruppe (26,9%) als in der Kontrollgruppe (20,1%) waren und sich insbesondere in Diarrhöen manifestierten (DRV/COBI/FTC/TAF: 7,9%; Kontrolle: 4,2%). Auch Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Erkrankungen des Nervensystems traten auf und kamen in der Interventionsgruppe häufiger vor als im Kontrollarm (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: 13,6% vs. 11,1%; Nervensystem: 15,2% vs. 9,5%). Innerhalb der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ war ein Vitamin D-Mangel das häufigste UE (Intervention vs. Kontrolle: 6,6% vs. 7,1%), während in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ das Auftreten von Kopfschmerzen das häufigste UE darstellte (Intervention vs. Kontrolle: 7,6% vs. 4,2%).

Eine zusätzliche Analyse der Schweregrade der UE „Diarrhö“ und „Kopfschmerzen“ zeigt, dass es sich bei den Ereignissen hauptsächlich um Grad 1-2 UE handelt (siehe Tabelle 4-34). Sowohl im DRV/COBI/FTC/TAF- als auch im Kontrollarm kam es nur zu einem Ereignis von „Diarrhöen“ mit Grad 3-4 (0,1% vs 0,3%). Des Weiteren trat in beiden Studienarmen kein „Kopfschmerz“ des Schweregrades 3-4 auf. Zudem ist bei diesen sehr subjektiven Ereignissen das angesprochene hohe Verzerrungspotential zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF zu berücksichtigen.

Tabelle 4-34: Unerwünschte Ereignisse der PT Diarrhö und Kopfschmerz des Schweregrades 3-4

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF	
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)
TMC114IFD3013 (EMERALD)				
UE bis Woche 48 unterteilt nach PT				
Diarrhö				
Gesamt	763	60 (7,9)	378	16 (4,2)
Grad 3-4	763	1 (0,1)	378	1 (0,3)
Kopfschmerz				
Gesamt	763	58 (7,6)	378	16 (4,2)
Grad 3-4	763	0 (0,0)	378	0 (0,0)
Die Auswertung der UE erfolgte anhand der Safety-Population. bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl.: boosted protease inhibitor); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; ITT: Intention-To-Treat; PT: bevorzugte Bezeichnung (engl.: preferred term); TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschte Ereignisse; Quelle: Studienbericht				

Bei der Bewertung des Auftretens von UE muss das hohe Verzerrungspotenzial des Endpunktes durch den Therapiewechsel im Interventionsarm gegenüber der Fortführung der bisherigen Therapie im Kontrollarm in Betracht gezogen werden. Patienten im Kontrollarm mussten laut Einschlusskriterien bereits mindestens 6 Monate vor Studienbeginn auf die Kontrollintervention eingestellt sein, während die Interventionsgruppe erst zu Studienbeginn auf DRV/COBI/FTC/TAF umgestellt wurde. UE treten insbesondere in den ersten Wochen und Monaten nach einem Therapiebeginn oder einem Therapiewechsel auf. Diese frühen UE und die damit verbundenen Therapieabbrüche aufgrund eines Therapiewechsels wurden somit in der EMERALD-Studie nur im Interventions- und nicht im Behandlungsarm erfasst. Insgesamt zeigte sich in der Interventionsgruppe dennoch keine höhere Anzahl an UE im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies lässt ein mindestens genauso gutes Sicherheitsprofil der Intervention gegenüber der Kontrolle vermuten.

*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.*

### **Metaanalyse**

Die EMERALD-Studie ist bislang die einzige RCT, die für die Dossierbewertung herangezogen werden kann, so dass eine Metaanalyse nicht durchführbar ist.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 im Detail beschrieben ist die EMERALD-Studie hinsichtlich in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung der SUE

Studie	Operationalisierung
TMC114IFD3013 (EMERALD)	<p>Der Endpunkt stellt den Anteil der Patienten der Safety-Population dar, bei dem mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) bis Woche 48 aufgetreten war.</p> <p>Nach der Definition der EU-Leitlinie zur Pharmakovigilanz von Arzneimitteln, die zur Anwendung beim Menschen sind und ICH GCP Leitlinie ist ein SUE jedes unerwünschte medizinische Vorkommen, das:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tod führt (der Tod ist das Ergebnis eines UE und selbst kein UE)</li> <li>• lebensbedrohlich ist</li> <li>• eine stationäre Behandlung bedarf oder einen bestehenden Krankenhausaufenthalt verlängert</li> <li>• zu einer bleibenden oder signifikanten Behinderung oder Unfähigkeit führt</li> <li>• zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsdefekt in den Nachkommen des Studienteilnehmers führt</li> <li>• eine vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch das Arzneimittel darstellt</li> <li>• medizinisch wichtig ist (z.B. Entwicklung einer Abhängigkeit oder eines Arzneimittelmissbrauches; Blutkrankheiten und Krämpfe; Intensivbehandlung im Rahmen allergischer Bronchospasmen in einer Notaufnahme oder zu Hause)</li> </ul> <p>Komplikationen, die während eines Krankenhausaufenthaltes auftreten sind UE. Führen diese Komplikationen zu einer Verlängerung des Aufenthalts, stellen sie SUE dar.</p> <p>Ein „stationärer Krankenhausaufenthalt“ bedeutet, dass der Proband aus medizinischen Gründen formal stationär aufgenommen wird. Die Aufenthaltsdauer ist dabei unerheblich und kann auch über Nacht andauern.</p> <p>Der Prüfarzt soll versuchen eine Diagnose eines Ereignisses auf der Basis von Anzeichen, Symptomen und/oder anderen klinischen Informationen zu erstellen. Dabei sollte die Diagnose und nicht die einzelnen Anzeichen und Symptome als UE bzw. SUE dokumentiert werden.</p> <p>Bei unerwünschten Ereignissen muss zwischen schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignissen unterschieden werden. Ein UE, das als Grad 4 bewertet wird (potenziell lebensbedrohlich) ist nicht automatisch mit einem SUE gleichzusetzen. „Schwere“ ist eine Kategorie, die genutzt wird um die Intensität eines Ereignisses zu beurteilen und sowohl UE als auch SUE können mit dem Grad 4 bewertet werden. Ein Ereignis wird als „schwer“ eingestuft, wenn es die entsprechenden Kriterien in der „DAIDS toxicity grading“-Tabelle erfüllt.</p>

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials der SUE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TMC114IFD3013 (EMERALD)						
SUE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Bei den SUE handelt es sich um lebensbedrohliche Ereignisse, die zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Patienten führen oder die einen Krankenhausaufenthalt notwendig machen, so dass deren Beurteilung objektiven Kriterien folgt und nicht von subjektiven Faktoren, wie des individuellen Patienten, des Endpunkterhebers oder auch anderen nichtmedikamentösen Faktoren beeinflussbar ist. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes SUE wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst.

Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse zur Gesamtrate der SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF		DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI + FTC/TDF		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI]
TMC114IFD3013 (EMERALD)							
SUE bis Woche 48	763	35 (4,6)	378	18 (4,8)	0,96 [0,54; 1,72] 0,1.0000	0,96 [0,55; 1,68] 0,8950	-0,2 %-P. [-2,8, 2,4]

Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der Safety-Population. OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Die p-Werte des OR und RR wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren) berechnet.

%-P.: Prozentpunkte; bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl.: boosted protease inhibitor); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz (in %-P.); RR: Risk Ratio; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil

Quelle: Studienbericht und für das Dossier zusätzlich durchgeführte Post-hoc-Analysen

## Hauptanalyse

Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ist im DRV/COBI/FTC/TAF-Interventionsarm und dem Kontrollarm vergleichbar. Insgesamt traten bis Woche 48 bei 4,6% der Patienten im Interventionsarm und bei 4,8 % der Patienten im Vergleichsarm SUE auf. Dies entspricht einer absoluten RD [95%-KI] von -0,2%-P. [-2,8%-P.; 2,4%-P.]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 0,96 [0,55; 1,68]; p=0,8950).

## Nebenanalyse

### *Aufteilung nach bevorzugter Bezeichnung oder Systemorganklasse*

Die SUE wurden für die weitere Analyse nach SOC und PT unterteilt. Tabelle 4-38 zeigt alle SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 2 Patienten in einem Studienarm auftraten.

Tabelle 4-38: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, differenziert nach SOC und PT, die bei  $\geq 2$  der Patienten eines Studienarms auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF	
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)
TMC114IFD3013 (EMERALD)				
SUE bis Woche 48 unterteilt nach SOC und PT				
Gesamtrate SUE	763	35 (4,6)	378	18 (4,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	763	10 (1,3)	378	6 (1,6)
Pneumonie	763	3 (0,4)	378	0 (0,0)
Gastroenteritis	763	2 (0,3)	378	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	763	6 (0,8)	378	2 (0,5)
Herzerkrankungen	763	3 (0,4)	378	1 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	763	3 (0,4)	378	1 (0,3)
Knöchelfraktur	763	2 (0,3)	378	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	763	3 (0,4)	378	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	763	3 (0,4)	378	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	763	3 (0,4)	378	1 (0,3)
Drogenmissbrauch	763	2 (0,3)	378	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	763	3 (0,4)	378	0 (0,0)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	763	2 (0,3)	378	0 (0,0)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	763	2 (0,3)	378	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	763	0 (0,0)	378	2 (0,5)
Die Auswertung der UE erfolgte anhand der Safety-Population. bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl.: boosted protease inhibitor); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; PT: bevorzugte Bezeichnung (engl.: preferred term); SOC: Systemorganklasse (engl.: system organ class); TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschte Ereignisse Quelle: Studienbericht				

Bis Woche 48 traten in der EMERALD-Studie am häufigsten SUE in der SOC „Infektionen und parasitären Erkrankungen“ auf (DRV/COBI/FTC/TAF: 1,3%; Kontrolle: 1,6%). Unter diesen waren Pneumonien (DRV/COBI/FTC/TAF: 0,4%; Kontrolle: 0,0%) und Gastroenteriden (DRV/COBI/FTC/TAF: 0,3%; Kontrolle: 0,0%) die häufigsten Erkrankungen. Der Anteil an Patienten mit einem SUE lag in keiner weiteren SOC über 1%.

*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.*

### **Metaanalyse**

Es wird nur eine Studie dargestellt, daher entfällt die Notwendigkeit einer Metaanalyse.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 im Detail beschrieben ist die EMERALD-Studie in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

**4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 nach DAIDS**

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse Grad 3-4 nach DAIDS

Studie	Operationalisierung
TMC114IFD3013 (EMERALD)	<p>Dargestellt ist der Anteil der Patienten der Safety-Population, bei denen mindestens ein UE der Grade 3 oder 4 der „DAIDS toxicity grading“-Tabelle bis Woche 48 aufgetreten war. Zur Operationalisierung der UE siehe Tabelle 4-30.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse vom Zeitpunkt der schriftlichen Einverständniserklärung bis zum Auswertzeitpunkt in Woche 48 bzw. bis zu 30 Tagen nach einem Studienabbruch wurden aufgezeichnet und ihr Schweregrad nach der „Divisions of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events“ (DAIDS AE grading table; Version 2.0 vom November 2014) eingestuft.</p> <p><u>Kategorisierung der Schwere nach DAIDS</u></p> <p>Der Schweregrad der UE wurde nach der „Divisions of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events“ (DAIDS AE grading table; Version 2.0 vom November 2014) in fünf Schweregrade eingestuft:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Grad: Mild</i> Milde Symptome, die keine oder eine minimale Beeinträchtigung der gewohnten sozialen und funktionalen Aktivitäten zur Folge haben und bei denen eine Intervention nicht angezeigt ist.</li> <li>2. <i>Grad: Moderat</i> Moderate Symptome, die eine stärkere als minimale Beeinträchtigung der gewohnten sozialen und funktionalen Aktivitäten zur Folge haben und bei denen eine Intervention angezeigt ist.</li> <li>3. <i>Grad: Schwer</i> Schwere Symptome, die zu einer Unfähigkeit führen, die gewohnten sozialen und funktionalen Aktivitäten auszuführen und bei denen eine Intervention oder ein Krankenhausaufenthalt angezeigt ist.</li> <li>4. <i>Grad: Potenziell lebensbedrohlich</i> Potenziell lebensbedrohliche Symptome, die zu einer Unfähigkeit führen, die grundlegende Selbstversorgung zu sichern und bei denen eine Intervention angezeigt ist um eine permanente Beeinträchtigung, eine bleibende Behinderung oder den Tod zu verhindern.</li> <li>5. <i>Grad: Tod</i></li> </ol>

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials der unerwünschten Ereignisse Grad 3-4 nach DAIDS

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TMC114IFD3013 (EMERALD)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Die EMERALD-Studie ist eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Bei den UE Grad 3-4 handelt es sich um schwere, bzw. lebensbedrohliche Ereignisse, deren Beurteilung objektiven Kriterien folgt und nicht von subjektiven Faktoren, wie des individuellen Patienten, des Endpunkterhebers oder auch anderen nichtmedikamentösen Faktoren beeinflussbar ist. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschten Ereignisse Grad 3-4 nach DAIDS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 nach DAIDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF		DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI + FTC/TDF		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI]
TMC114IFD3013 (EMERALD)							
UE Grad 3-4 bis Woche 48	763	52 (6,8)	378	31 (8,2)	0,82 [0,52; 1,30] 0,4638	0,83 [0,54; 1,27] 0,3964	-1,4% [-4,7%; 1,9%]
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der Safety-Population. OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Die p-Werte des OR und RR wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren) berechnet.</p> <p>%-P.: Prozentpunkte; bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl.: boosted protease inhibitor); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz (in %-P.); RR: Risk Ratio; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: Für das Dossier zusätzlich durchgeführte Post-hoc-Analysen</p>							

### **Hauptanalyse**

Die unerwünschten Ereignisse Grad 3–4 wurden nach der Bewertungstabelle der DAIDS für beide Behandlungsarme dokumentiert. Der Patientenanteil bei dem bis Woche 48 ein UE Grad 3–4 aufgetreten war, lag im Interventionsarm bei 6,8% und im Kontrollarm bei 8,2%. Dies entspricht einer absoluten RD [95%-KI] von -1,4%-Punkten [-4,7%-P.; 1,9%-P.]. Es liegt kein signifikanter Unterschied vor (RR [95%-KI]: 0,83 [0,54, 1,27]; p=0,3964).

*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.*

### **Metaanalyse**

Es wird nur eine Studie dargestellt, daher entfällt die Notwendigkeit einer Metaanalyse.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 im Detail beschrieben ist die EMERALD-Studie in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

**4.3.1.3.1.9 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
TMC114IFD3013 (EMERALD)	Dargestellt ist der Anteil der Patienten der Safety-Population, die die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses bis Woche 48 vorzeitig abbrechen. Zur Operationalisierung der UE siehe Tabelle 4-30. Die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse werden analog zur Darstellung der UE nach Systemorganklasse (SOC; engl.: system organ class) und bevorzugter Bezeichnung (PT; engl.: preferred term) der MedDRA-Klassifikation v19.0 zusammengefasst.

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TMC114IFD3013 (EMERALD)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Da die Entscheidung zur Beendigung der Studie bzw. Weiterführung der Therapie subjektiver Natur ist, besteht zusätzlich zum offenen Studiendesign ein bedeutendes Verzerrungspotenzial.

Des Weiteren besteht für den vorliegenden Endpunkt ein zusätzliches Verzerrungspotenzial dadurch, dass in der Studie die Fortführung der bisherigen Therapie mit einer Umstellung auf DRV/COBI/FTC/TAF verglichen wird. Dieser Aspekt führt tendenziell zu einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten der Intervention, da davon auszugehen ist, dass UE, die zum Therapieabbruch führen, insbesondere zum Beginn der Therapie auftreten. Beim Vergleichspräparat liegt dieser Zeitpunkt aber meist lange vor Beginn der Studie, so dass während der Studie nur noch mit geringerer Wahrscheinlichkeit mit Therapieabbrüchen aufgrund von Verträglichkeitsproblemen zu rechnen ist.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-44: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF		DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI + FTC/TDF		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]
TMC114IFD3013 (EMERALD)							
Therapieabbrüche aufgrund von UE bis Woche 48	763	11 (1,4)	378	5 (1,3)	1,09 [0,38; 3,16] 1,000	1,09 [0,38; 3,11] 0,8723	0,1 %-P. [-1,3, 1,6]
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der Safety-Population. OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Die p-Werte des OR und RR wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren) berechnet.</p> <p>%-P.: Prozentpunkte; bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl.: boosted protease inhibitor); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz (in %-P.); RR: Risk Ratio; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: Studienbericht und für das Dossier zusätzlich durchgeführte Post-hoc-Analysen</p>							

## Hauptanalyse

Die Anzahl von Therapieabbrüchen aufgrund von UE im Analysefenster war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Insgesamt brachen bis Woche 48 1,4% der Patienten im DRV/COBI/FTC/TAF- und 1,3% der Patienten im Kontrollarm aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studie ab. Dies entspricht einer absoluten RD [95%-KI] von 0,1%-P. [-1,3%-P.; 1,6%-P.]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 1,09 [0,38; 3,11]; p=0,8723).

Bei der Bewertung der Anzahl von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse muss das hohe Verzerrungspotenzial des Endpunktes durch den Therapiewechsel im Interventionsarm gegenüber der Fortführung der bisherigen Therapie im Kontrollarm in Betracht gezogen werden. Patienten im Kontrollarm mussten laut Einschlusskriterien bereits mindestens 6 Monate vor Studienbeginn auf die Kontrollintervention eingestellt sein, während die Interventionsgruppe erst zu Studienbeginn auf DRV/COBI/FTC/TAF umgestellt wurde. UE treten insbesondere in den ersten Wochen und Monaten nach einem Therapiebeginn oder einem Therapiewechsel auf. Diese frühen UE und die damit verbundenen Therapieabbrüche wurden somit in der EMERALD-Studie nur im Interventions- und nicht im Behandlungsarm erfasst. Trotzdem zeigte sich in der Interventionsgruppe keine höhere Anzahl an UE oder Therapieabbrüchen aufgrund von UE gegenüber der Vergleichsgruppe.

## Nebenanalyse

### *Aufteilung nach bevorzugter Bezeichnung oder Systemorganklasse*

UE, die zu einem Therapieabbruch führten, wurden unterteilt nach SOC und PT dargestellt. Tabelle 4-45 zeigt alle die zugeteilten UE, die bei mindestens 2 Patienten in einem Studienarm zu einem Therapieabbruch führten. Am häufigsten führten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (DRV/COBI/FTC/TAF: 0,4%; Kontrolle: 0,3%), Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (DRV/COBI/FTC/TAF: 0,1%; Kontrolle: 0,5%), sowie psychiatrische Erkrankungen (DRV/COBI/FTC/TAF: 0,3%; Kontrolle: 0,0%) zu einem vorzeitigen Therapieabbruch. Renale und ossäre Ereignisse gehörten innerhalb dieser Studie zu den UESI und werden unter Abschnitt 4.3.1.3.1.11 und 4.3.1.3.1.12 ausführlicher dargestellt.

Insgesamt lag der Anteil der Patienten, die aufgrund eines UE ihre Therapie vor dem Auswertzeitpunkt Woche 48 abbrechen in keiner SOC über 0,5%.

Tabelle 4-45: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, differenziert nach SOC und PT, die bei  $\geq 2$  der Patienten eines Studienarms auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF	
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)
TMC114IFD3013 (EMERALD)				
Therapieabbrüche wegen UE bis Woche 48 nach SOC und PT				
Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund UE	763	11 (1,4)	378	5 (1,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	763	3 (0,4)	378	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	763	1 (0,1)	378	2 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	763	2 (0,3)	378	0 (0,0)
<p>Die Auswertung der UE erfolgte anhand der Safety-Population.  bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl.: boosted protease inhibitor); COBI: Cobicistat;  DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; PT: bevorzugte Bezeichnung (engl.: preferred term); SOC:  Systemorganklasse (engl.: system organ class); TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE:  unerwünschte Ereignisse  Quelle: Studienbericht</p>				

*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.*

### Metaanalyse

Es wird nur eine Studie dargestellt, daher entfällt die Notwendigkeit einer Metaanalyse.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 im Detail beschrieben ist die EMERALD-Studie in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

**4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse**

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung der UESI

Studie	Operationalisierung
<b>TMC114IFD3013 (EMERALD)</b>	<p>Dargestellt ist der Anteil der Patienten der Safety-Population, bei denen mindestens ein UE von speziellem Interesse (UESI, engl.: adverse event of interest, AEOI) bis Woche 48 aufgetreten war.</p> <p>Zur Operationalisierung der UE siehe Tabelle 4-30.</p> <p>Die Auswertung der UESI erfolgte durch die Zusammenfassung entsprechender PT der MedDRA-Klassifikation v19.0. Eine umfassende Auflistung der betreffenden PT findet sich im Anhang 2 des SAP der EMERALD-Studie [33].</p> <p>Folgende UESI-Gruppen wurden definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipidanomalien</li> <li>• Hautausschlag</li> <li>• Hepatische Ereignisse</li> <li>• Hyperglykämien</li> <li>• Ereignisse an Koronararterien</li> <li>• Schwere Ereignisse der Haut</li> <li>• Okuläre Ereignisse</li> <li>• Ereignisse des Pankreas</li> <li>• Lipodystrophie</li> <li>• Erregungsleitungsstörungen des Herzens</li> <li>• Krämpfe</li> <li>• Immunrekonstitutionssyndrom</li> </ul> <p>Die UESI Renale und Ossäre Ereignisse werden gesondert als Endpunkte unter Abschnitt 4.3.1.3.1.11 und 4.3.1.3.1.12 beschrieben und dargestellt.</p>

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials der UESI

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TMC114IFD3013 (EMERALD)						
UESI	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Bei der Erfassung der UESI ist mit einem hohen Verzerrungspotenzial zu rechnen, da bei expliziten Abfragen definierter unerwünschter Ereignisse i.d.R. höhere Ereigniszahlen ermittelt werden als bei einer generellen Abfrage, so dass dieser Endpunkt durch die subjektive Einschätzung des Arztes und Patienten beeinflussbar sein kann.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse zu UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie TMC114IFD301 3 (EMERALD)	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF		DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI + FTC/TDF		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI]
UESI bis Woche 48							
Lipidanomalien							
Gesamt	763	42 (5,5)	378	10 (2,6)	2,14 [1,06; 4,32] 0,0363	2,08 [1,06; 4,10] 0,0294	2,9%-P. [0,6; 5,1]
Grad 3–4	763	7 (0,9)	378	2 (0,5)			
Hautausschlag							
Gesamt	763	35 (4,6)	378	8 (2,1)	2,22 [1,02; 4,84] 0,0501	2,17 [1,02; 4,63] 0,0392	2,5%-P. [0,4; 4,5]
Grad 3–4	763	0 (0,0)	378	0 (0,0)			

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

Hepatische Ereignisse							
Gesamt	763	12 (1,6)	378	10 (2,6)	0,59 [0,25; 1,37] 0,3115	0,59 [0,26; 1,36] 0,2151	-1,1%-P. [-2,9; 0,8]
Grad 3–4	763	4 (0,5)	378	6 (1,6)			
Hyperglykämien							
Gesamt	763	16 (2,1)	378	3 (0,8)	2,68 [0,78; 9,25] 0,1592	2,64 [0,77; 9,01] 0,1055	1,3%-P. [-0,1; 2,7]
Grad 3–4	763	2 (0,3)	378	0 (0,0)			
Ereignisse an Koronararterien							
Gesamt	763	10 (1,3)	378	6 (1,6)	0,82 [0,30; 2,28] 0,8920	0,83 [0,30; 2,25] 0,7084	-0,3%-P. [-1,8; 1,2]
Grad 3–4	763	4 (0,5)	378	1 (0,3)			
Schwere Ereignisse der Haut							
Gesamt	763	6 (0,8)	378	3 (0,8)	0,99 [0,25; 3,98] 1,0000	0,99 [0,25; 3,94] 0,9896	0,0%-P. [-1,1; 1,1]
Grad 3–4	763	0 (0,0)	378	0 (0,0)			

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

Okuläre Ereignisse	Gesamt	763	6 (0,8)	378	2 (0,5)	1,49 [0,30; 7,42] 0,9458	1,49 [0,30; 7,33] 0,6241	0,3%-P. [-0,7; 1,2]
	Grad 3–4	763	0 (0,0)	378	1 (0,3)			
Ereignisse des Pankreas	Gesamt	763	4 (0,5)	378	1 (0,3)	1,99 [0,22; 17,84] 0,9293	1,98 [0,22; 17,67] 0,5321	0,3%-P. [-0,5; 1,0]
	Grad 3–4	763	3 (0,4)	378	1 (0,3)			
Lipodystrophie	Gesamt	763	1 (0,1)	378	1 (0,3)	0,49 [0,03; 7,93] 1,0000	0,50 [0,03; 7,90] 0,6121	-0,1%-P. [-0,7; 0,4]
	Grad 3–4	763	1 (0,3)	378	1 (0,3)			
Erregungs- leitungs- störungen des Herzens	Gesamt	763	1 (0,1)	378	0 (0,0)	-	-	0,1%-P. [-0,1; 0,4]
	Grad 3–4	763	1 (0,1)	378	0 (0,0)			

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

Krämpfe							
Gesamt	763	2 (0,3)	378	0 (0,0)	-	-	-0,3 %-P. [-0,1; 0,6]
Grad 3–4	763	1 (0,1)	378	0 (0,0)			
IRIS							
Gesamt	763	0 (0,0)	378	0 (0,0)	-	-	-
Grad 3–4	763	0 (0,0)	378	0 (0,0)			

Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der Safety-Population. OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Die p-Werte des OR und RR wurden mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren) berechnet.

%-P.: Prozentpunkte; bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl.: boosted protease inhibitor); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; IRIS: Immunrekonstitutionssyndrom; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugte Bezeichnung (preferred term); RD: absolute Risikodifferenz (in %-P.); RR: Risk Ratio; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Quelle: Studienbericht und für das Dossier zusätzlich durchgeführte Post-hoc-Analysen

## Hauptanalyse

In der EMERALD-Studie wurden verschiedene UESI erhoben.

Bis zum Auswertzeitpunkt in Woche 48 traten am häufigsten UESI in der Gruppe Lipidanomalien auf. Diese waren im Interventionsarm häufiger (5,5%) als im Kontrollarm (2,6%). Dies entspricht einer absoluten RD [95%-KI] von 2,9%-P. [0,6 %-P.; 5,1 %-P.]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,08 [1,06; 4,10];  $p=0,0294$ ). Die am zweithäufigsten aufgetretene Gruppe der UESI war Hautausschlag. Diese traten im Interventionsarm (4,6%) häufiger auf als im Kontrollarm (2,1%). Der Unterschied entspricht einer absoluten RD [95%-KI] von 2,5%-P. [0,4 %-P.; 4,5 %-P.]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,17 [1,02; 4,63];  $p=0,0392$ ).

Um die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der UESI „Lipidanomalien“ und „Hautausschlag“ weiter zu untersuchen, wurde eine zusätzliche Analyse nach Schweregraden durchgeführt. „Lipidanomalien“ des Schweregrad 4 lagen in beiden Behandlungsarmen nicht vor. Ereignisse des Grad 3 lagen im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm bei 0,9% und in der Kontrollgruppe bei 0,5% vor. Im UESI „Hautausschlag“ lagen in beiden Studienarmen keine Grad 3–4 Ereignisse vor.

Darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der weiteren UESI, die im Rahmen der EMERALD-Studie betrachtet wurden (Tabelle 4-48). Für das UESI „IRIS“ traten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.

Aufgrund des Studiendesigns ist die Erfassung der UESI zuungunsten der Intervention verzerrt, da es nur im Interventionsarm zu einem Therapiewechsel kam. Dieser geht in der Regel in den ersten Wochen und Monaten mit dem vermehrten Auftreten von UE einher.

*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.*

## Metaanalyse

Es wird nur eine Studie dargestellt, daher entfällt die Notwendigkeit einer Metaanalyse.

## Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 im Detail beschrieben ist die EMERALD-Studie in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.11 Renale Endpunkte

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung der renalen Endpunkte

Studie	Operationalisierung
TMC114IFD3013 (EMERALD)	<p><u>Renale UE:</u></p> <p>Dargestellt ist der Anteil der Patienten der Safety Population, bei denen bis Woche 48 mindestens ein renales UE aufgetreten war.</p> <p>Als renale UE wurden alle UE gewertet, die bestimmten PT der MedDRA-Klassifikation v19.0 zuzuordnen sind. Eine umfassende Auflistung der betreffenden PT findet sich im Anhang 2 des SAP der EMERALD-Studie [33].</p> <p><u>Veränderungen renaler Parameter im Blut und Urin:</u></p> <p>Die Veränderung diverser renaler Parameter vom Ausgangswert zur Baseline-Visite bis zum Auswertzeitpunkt in Woche 48 wurde im Serum oder Urin in der ITT-Population bestimmt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serumparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eGFR auf Basis der Serum-Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel (eGFR<sub>CrCG</sub>)</li> </ul> </li> <li>• Urinparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UPCR</li> <li>○ Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio</li> </ul> </li> </ul> <p>Alle Laboruntersuchungen wurden im Zentrallabor durchgeführt und die Ergebnisse an den Prüfarzt versandt. Dieser prüft den Laborbericht, dokumentiert die Prüfung sowie alle klinisch relevanten Ergebnisse.</p>

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials der renalen Endpunkte

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TMC114IFD3013 (EMERALD)						
Renale UE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
eGFR <sub>crCG</sub>	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
UPCR	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Beta-2-Mikroglobulin: Kreatinin-Ratio	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Die Urin- und Blutproben, die der Messung der renalen Parameter zu Grunde liegen, erfolgen über eine standardisierte Abnahme und werden in einem Zentrallabor automatisiert ausgewertet. Daher ist davon auszugehen, dass die renalen Endpunkte, bis auf die renalen UE, weitestgehend unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren des Patienten, Arztes oder der auswertenden Personen ist und mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu rechnen ist.

Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse zu renalen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF		DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI + FTC/TDF		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI]
TMC114IFD3013 (EMERALD)							
renale UE zu Woche 48							
Gesamt	763	13 (1,7)	378	5 (1,3)	1,29 [0,46; 3,65] 0,8370	1,29 [0,46; 3,59] 0,6270	0,4 %-P. [-1,1; 1,9]
Grad 3-4	763	1 (0,1)	378	1 (0,3)			
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der Safety-Population. OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Die p-Werte des OR und RR wurden mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren) berechnet.</p> <p>%-P.: Prozentpunkte; bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl.: boosted protease inhibitor); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz (in %-P.); RR: Risk Ratio; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschte Ereignisse;</p> <p>Quelle: Studienbericht und für das Dossier zusätzlich durchgeführte Post-hoc-Analysen</p>							

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse zu renalen Parametern im Serum und Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF				bPI + FTC/TDF				DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI + FTC/TDF	
	n/N <sup>a</sup>	MW (SE) zum Studienbeginn	MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	CFB (SE)	n/N <sup>a</sup>	MW (SE) zum Studienbeginn	MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	SMD <sup>b</sup> [95%-KI]
TMC114IFD3013 (EMERALD)										
Ergebnisse zu Woche 48										
		(ml/min)				(ml/min)			(ml/min)	
eGFR <sub>crCG</sub>	725/ 759	106,18 (1,432)	105,09 (1,435)	-1,163 (0,556)	350/ 374	105,75 (1,811)	105,43 (1,818)	-0,450 (0,737)	-0,712 [-2,331; 0,907] 0,3883	-0,049 [-0,176; 0,079]
		(mg/g)				(mg/g)			(mg/g)	
UPCR	710/ 756	102,60 (4,844)	68,172 (4,905)	-34,94 (3,906)	347/ 371	113,61 (6,303)	108,53 (6,407)	-1,425 (5,230)	-33,51 [-45,14; -21,88] <0,0001	-0,329 [-0,458; -0,200]

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

		(µg/g)				(µg/g)			(µg/g)	
Beta-2-Mikroglobulin: Kreatinin-Ratio	693/734	2.572,3 (317,03)	1.038,7 (318,62)	-1.682 (258,94)	338/362	3.348,1 (409,01)	4.686,0 (413,12)	1.660,2 (339,58)	-3.342 [-4.075; -2.610] <0,0001	-0,504 [-0,636; -0,372]

<sup>a</sup> basierend auf einer MMRM-Analyse adjustiert nach dem Wert zu Baseline, der Studiervisite, dem Behandlungsarm, dem Interaktionsterm aus Behandlungsarm und Studiervisite und den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren als feste Effekte und Patient als zufälligen Effekt. Die Anzahl der Patienten mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Post-Baseline-Wert wurden analysiert. Ersetzungsstrategie: Fehlende Werte wurden in einem MMRM-Interaktionsmodell berücksichtigt. n = Anzahl der Patienten mit Wert zu Woche 48, N=Anzahl der Patienten mit Wert zu Baseline.

<sup>b</sup> SMD: nach Hedge's g

bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl.: boosted protease inhibitor); CFB: Veränderung der Werte der Baseline-Visite bis zum Auswertungszeitpunkt (engl.: change from baseline); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl.: estimated glomerular filtration rate); eGFR<sub>CrCG</sub>: eGFR erhoben anhand der Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel; FTC: Emtricitabin; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert (arithmetisches Mittel); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler des Mittelwertes; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UPCR: Urinprotein:Kreatinin-Ratio (engl.: urine protein to creatinine ratio);

Quelle: Studienbericht und für das Dossier zusätzlich durchgeführte Post-hoc-Analysen

## Hauptanalysen

Im Rahmen der UESI wurde das Auftreten prädefinierter renaler Ereignisse erhoben. Darüber hinaus wurden diverse renale Parameter im Serum und Urin bestimmt, in denen sich der Einfluss von Prüf- und Vergleichsintervention auf die renale Funktionsfähigkeit widerspiegelt.

### *Renale UE*

Renale UESI traten in der EMERALD-Studie bis Woche 48 in beiden Behandlungsarmen gleich häufig auf (DRV/COBI/FTC/TAF: 1,7%; Kontrolle: 1,3%). Die absolute RD [95%-KI] liegt bei 0,4%-P. [-1,1 %-P.; 1,9 %-P.]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 1,29 [0,46; 3,59]; p=0,6270).

Bei den renalen UE handelte es sich hauptsächlich um Ereignisse vom Grad 1 – 2. Renale UE Grad 3 traten bei 0,1% der Patienten in der Interventions- und 0,3% der Patienten in der Kontrollgruppe auf. Renale UE vom Grad 4 traten bei 0,1% der Patienten im Kontrollarm auf, aber kamen im Interventionsarm nicht vor.

Im Interventionsarm kam zudem kein schwerwiegendes renales Ereignis vor. In der Kontrollgruppe trat hingegen bei 0,5% der Patienten ein SUE in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auf.

### *Glomeruläre Filtrationsrate basierend auf der Kreatinin-Clearance und geschätzt anhand der Cockcroft-Gault-Formel (eGFR<sub>crCG</sub>)*

In der EMERALD-Studie wurde die glomeruläre Filtrationsrate des Nierentubulus als maßgeblicher Parameter der renalen Funktionsfähigkeit anhand der Kreatinin-Clearance im Serum evaluiert.

Im Interventionsarm zeigten die Patienten zu Woche 48 eine mittlere Veränderung der eGFR<sub>crCG</sub> von -1,163 ml/min, im Kontrollarm von 0,450 ml/min im Vergleich zur Baseline-Visite. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: -0,712 ml/min [-2,331; 0,907]; p=0,3883).

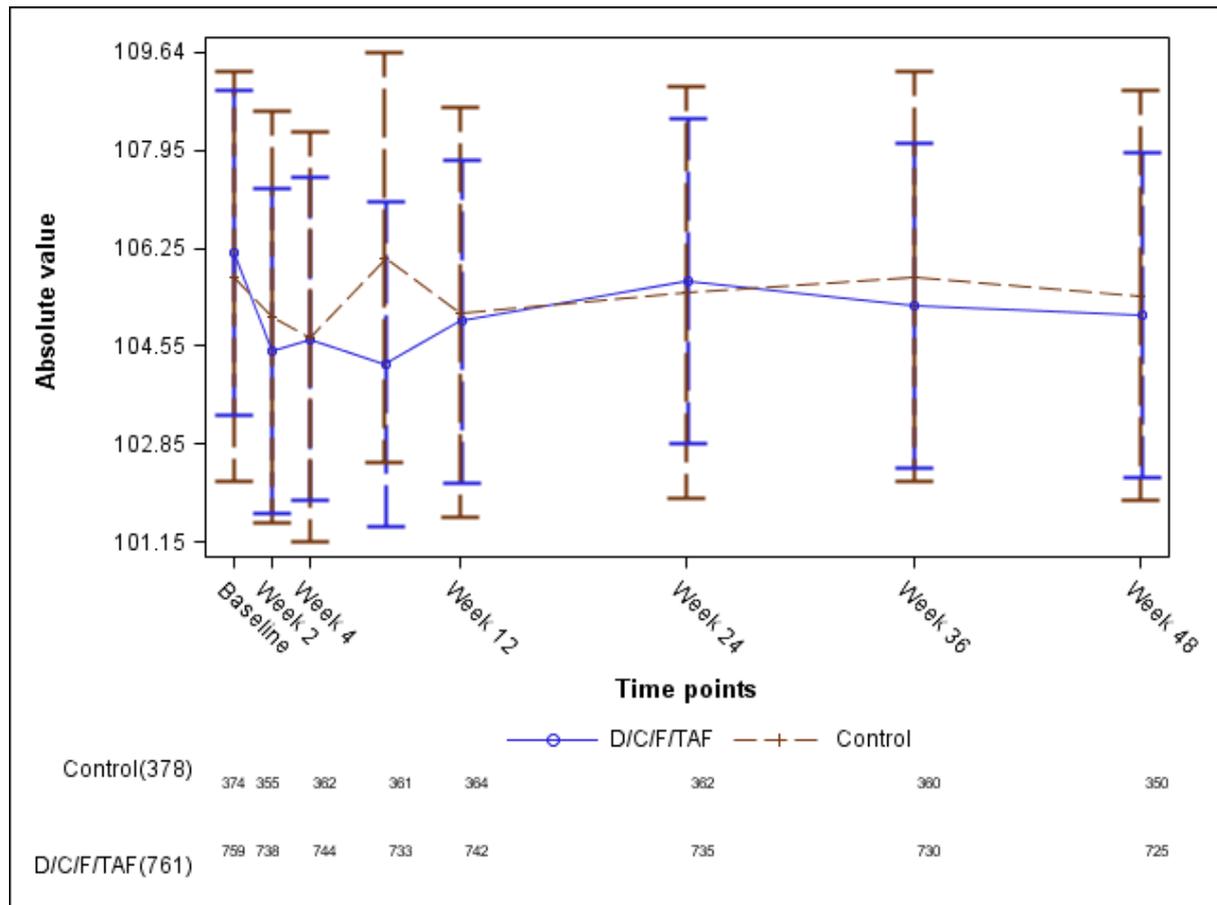


Abbildung 4-3: eGFR basierend auf der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault (in ml/min) im zeitlichen Verlauf als geschätztes Mittel aus dem MMRM mit Interaktionsterm ( $\pm$  SE)

Die eGFR<sub>CrCG</sub> zeigt in beiden Behandlungsgruppen zu allen Erhebungszeitpunkten vergleichbare absolute Werte (Abbildung 4-3).

### UPCR

In der EMERALD-Studie wurde das Verhältnis von Gesamtprotein im Urin zu Kreatinin im Urin als Parameter für eine vorliegende Proteinurie und somit als maßgeblichen Parameter der renalen Funktionsfähigkeit erhoben. Eine hohe Ratio spiegelt eine hohe Proteinausscheidung wider und zeigt eine renale Schädigung oder Funktionsstörung an.

Im Interventionsarm wiesen die Patienten zu Woche 48 eine deutlich verminderte UPCR, das heißt eine verringerte Proteinurie im Vergleich zu Baseline auf. Die mittlere Veränderung der UPCR von Woche 48 im Vergleich zur Baseline-Visite lag im Interventionsarm bei -34,94 mg/g, im Kontrollarm bei -1,425 mg/g. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant. Die Differenz der mittleren CFB [95%-KI] liegt bei -33,51 mg/g [-45,14; -21,88];  $p < 0,0001$ . Dies entspricht einer SMD nach Hedge's g [95%-KI] von -0,329 [-0,458; -0,200].

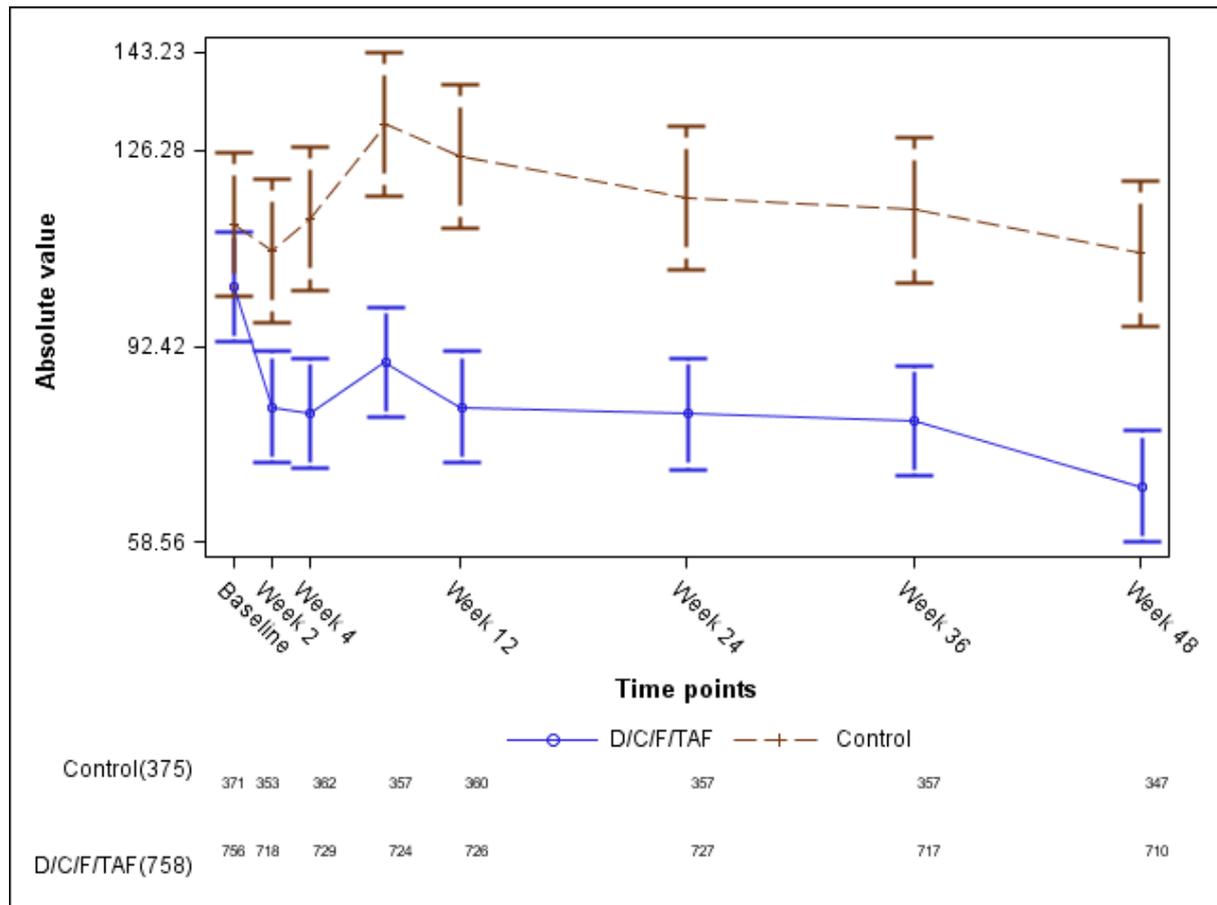


Abbildung 4-4: Urinprotein: Kreatinin-Ratio (UPCR in mg/g) im zeitlichen Verlauf als geschätztes Mittel aus dem MMRM mit Interaktionsterm ( $\pm$  SE)

Abbildung 4-4 zeigt den zeitlichen Verlauf der absoluten Werte der UPCR. Während initial (ausgehend von vergleichbaren Werten zu Baseline) eine Abnahme der UPCR in beiden Behandlungsgruppen zu verzeichnen ist, folgt in beiden Gruppen unmittelbar anschließend ein erneuter Anstieg der UPCR bis Woche 8. Im weiteren Verlauf bis einschließlich Woche 48 sinkt die UPCR in beiden Behandlungsgruppen. Dabei zeigt die Interventionsgruppe zu allen folgenden Auswertzeitpunkten deutlich geringere absolute UPCR-Werte als die Kontrollgruppe und eine im Vergleich zum Baseline-Wert reduzierte UPCR.

Die Reduktion der UPCR im Studienverlauf in der Interventionsgruppe beruht auf einer verminderten Proteinausscheidung über den Urin und zeigt damit eine Verbesserung der Filtrationsleistung der Niere an.

#### ***Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio***

In der EMERALD-Studie wurde weiterhin der Quotient aus Beta-2-Mikroglobulin und Kreatinin im Urin als zusätzlicher Parameter für eine vorliegende Proteinurie und somit als maßgeblicher Parameter der renalen Funktionsfähigkeit erhoben. Eine hohe Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio zeigt die vermehrte pathologische Ausscheidung kleiner

Proteine wie Beta-2-Mikroglobulin über die Nierentubuli an und ist damit ein Maß der Schädigung dieser Funktionseinheit der Niere.

Im Interventionsarm wiesen die Patienten zu Woche 48 eine im Vergleich zum Baseline-Wert deutlich verminderte Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio auf, d.h. eine verringerte tubuläre Proteinurie. Die mittlere Veränderung von der Baseline-Visite bis zum Auswertungszeitpunkt in Woche 48 lag im Interventionsarm bei  $-1.682 \mu\text{g/g}$ , im Kontrollarm bei  $1.660,2 \mu\text{g/g}$ . Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant. Die Differenz der mittleren CFB [95%-KI] liegt bei  $-3.342 \mu\text{g/g}$  [ $-4.075$ ;  $-2.610$ ];  $p < 0,0001$ . Dies entspricht einer SMD nach Hedge's g [95%-KI] von  $-0,504$  [ $-0,636$ ;  $-0,372$ ].

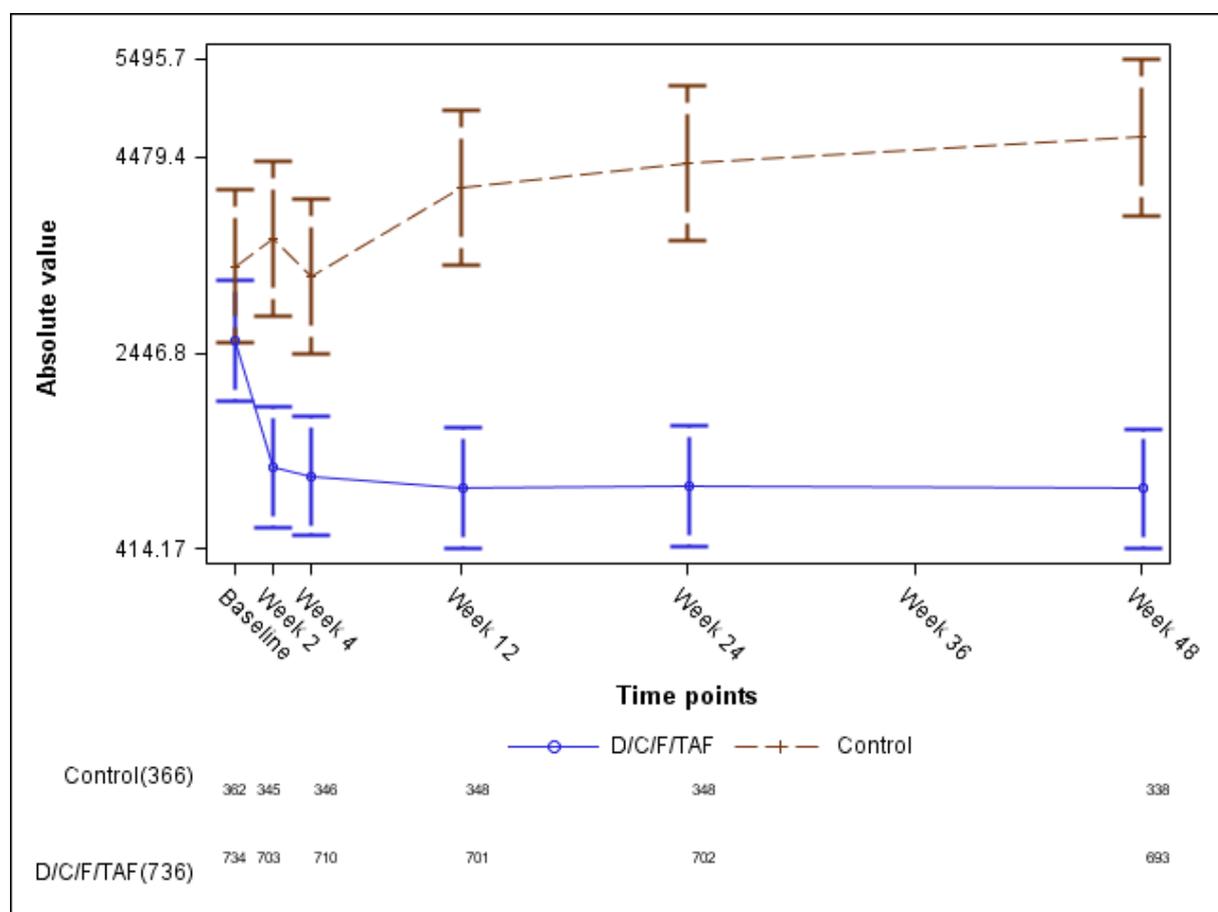


Abbildung 4-5: Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio im Urin (in  $\mu\text{g/g}$ ) im zeitlichen Verlauf als geschätztes Mittel aus dem MMRM mit Interaktionsterm ( $\pm$  SE)

Abbildung 4-5 zeigt den zeitlichen Verlauf der absoluten Werte der Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio im Urin. Ausgehend von zwischen den Gruppen vergleichbaren Werten zu Baseline, fallen die Werte in der Interventionsgruppe schon bis zum Auswertungszeitpunkt in Woche 2 deutlich ab und verbleiben auch bis zur finalen Analyse in Woche 48 auf diesem reduzierten Niveau. In der Kontrollgruppe steigt die Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio im

Urin hingegen über den gesamten Studienverlauf bis Woche 48 leicht an und liegt deutlich über den entsprechenden Werten der Interventionsgruppe.

Die Reduktion der Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio im Studienverlauf in der Interventionsgruppe beruht auf einer verminderten Ausscheidung von Beta-2-Mikroglobulin über den Urin und zeigt damit eine Verbesserung der renalen Filtrationsrate an.

*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.*

### **Metaanalyse**

Es wird nur eine Studie dargestellt, daher entfällt die Notwendigkeit einer Metaanalyse.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 im Detail beschrieben ist die EMERALD-Studie in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

**4.3.1.3.1.12 Ossäre Endpunkte**

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung der ossären Endpunkte

Studie	Operationalisierung
TMC114IFD3013 (EMERALD)	<p>Die Auswirkungen von DRV/COBI/FTC/TAF auf den Knochen wurden in einer Substudie untersucht. Diese wurde in ausgewählten Studienzentren durchgeführt. Patienten mussten eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Substudie erteilen. Sie wurden 2:1 zwischen Behandlungs- und Kontrollarm randomisiert. Das Analyseset der Knochenstudie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die mindestens ein postbaseline Wert für einen knochenbezogenen Biomarker oder die Messung der Knochenmineraldichte erhoben wurde. Das BIS-Analyseset umfasste in der Interventionsgruppe 207 und in der Kontrollgruppe 108 Patienten.</p> <p><u>Ossäre UE:</u> Dargestellt ist der Anteil der Patienten der Safety-Population, die bis Woche 48 mindestens ein knochenbezogenes (ossäres) UE aufwiesen. Die Auswertung ossärer UE erfolgte durch die Zusammenfassung entsprechender PT der MedDRA-Klassifikation v19.0. Eine umfassende Auflistung der betreffenden PT findet sich im Anhang 2 des SAP der EMERALD-Studie [33].</p> <p><u>Veränderungen der BMD in Hüfte und Wirbelsäule:</u> Die Veränderung der BMD<sub>Hüfte</sub> und BMD<sub>Wirbelsäule</sub> wird mittels DXA zum Studienbeginn, zu Woche 24 und 48 gemessen in BIS-Analyseset gemessen. Die Auswertung der DXA-Scans erfolgt zentral. Die Ergebnisse werden dem Prüfarzt übersandt. Dieser muss die Auswertungen der DXA-Scans prüfen, diese Prüfung dokumentieren und alle klinisch relevanten Ergebnisse zu Baseline oder sich zeigende Veränderungen im Studienverlauf im elektronischen Patientenprüfbogen dokumentieren. Aufgrund bestehender Unsicherheit bezüglich der klinischen Signifikanz und dem Umgang mit einer Knochenmineraldichteabnahme in HIV-1-positiven Patienten wurde vom Sponsor angeraten Patienten, mit einer Abnahme der BMD<sub>Wirbelsäule</sub> von &gt;5% oder der BMD<sub>Hüfte</sub> von &gt;7%, nach lokaler ärztlicher Praxis und dem Ermessen des Prüfarztes zu überwachen.</p> <p>Aus den absoluten Flächedichten der Knochenmineraldichte werden normalisierte dimensionslose T-Scores für Hüfte und Wirbelsäule berechnet. Der T-Score wird deskriptiv zusammengefasst.</p>

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ossären Endpunkte

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TMC114IFD3013 (EMERALD)						
Ossäre UE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
BMD <sub>Hüfte</sub>	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
BMD <sub>Wirbelsäule</sub>	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
T-Score <sub>Hüfte</sub>	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
T-Score <sub>Wirbelsäule</sub>	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Erhebung der ossären Endpunkte wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Die DXA-Analysen wurden zentralisiert ausgewertet und dann an den Prüfarzt zurückgeschickt, so dass die ossären Endpunkte, bis auf die ossären UE, jedoch weitestgehend unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erhoben wurde. Es ist trotz der fehlenden Verblindung höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Stellen Sie die Ergebnisse der ossären Endpunkte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-55: Ergebnisse zu ossären UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF		DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI + FTC/TDF		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI]
TMC114IFD3013 (EMERALD)							
ossäre UE zu Woche 48							
Gesamt	763	59 (7,7)	378	28 (7,4)	1,05 [0,66; 1,67] 0,9482	1,04 [0,68; 1,61] 0,8456	0,3 %-P. [-2,9; 3,6]
Grad 3-4	763	3 (0,4)	378	0 (0,0)			
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der Safety-Population. OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Die p-Werte des OR und RR wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren) berechnet.</p> <p>%-P.: Prozentpunkte; bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl.: boosted protease inhibitor); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz (in %-P.); RR: Risk Ratio; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: Studienbericht und für das Dossier zusätzlich durchgeführte Post-hoc-Analysen</p>							

Tabelle 4-56: Ergebnisse der ossären Parametern im Serum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF				bPI + FTC/TDF				DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI + FTC/TDF	
	n/N <sup>a,b</sup>	MW (SE) zum Studienbeginn	MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	CFB (SE)	n/N <sup>a,b</sup>	MW (SE) zum Studienbeginn	MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	SMD <sup>c</sup> [95%-KI]
TMC114IFD3013 (EMERALD)										
Ergebnisse zu Woche 48										
		(g/cm <sup>2</sup> )				(g/cm <sup>2</sup> )			(g/cm <sup>2</sup> )	
BMD <sub>Hüfte</sub>	188/ 197	0,929 (0,013)	0,942 (0,013)	0,016 (0,002)	97/ 99	0,939 (0,015)	0,936 (0,015)	-0,000 (0,003)	0,016 [0,011; 0,021] <0,0001	0,563 [0,314; 0,812]
BMD <sub>Wirbelsäule</sub>	192/ 201	0,989 (0,014)	1,004 (0,014)	0,020 (0,003)	101/ 103	1,012 (0,017)	1,005 (0,017)	-0,001 (0,003)	0,021 [0,014; 0,028] <0,0001	0,561 [0,316; 0,806]
T-Score <sub>Hüfte</sub>	188/ 197	-0,691 (0,089)	-0,594 (0,089)	0,111 (0,015)	97/ 99	-0,629 (0,109)	-0,647 (0,109)	-0,001 (0,018)	0,112 [0,075; 0,149] <0,0001	0,559 [0,309; 0,808]

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

T-Score <sub>Wirbelsäule</sub>	192/ 201	-0,831 (0,124)	-0,700 (0,124)	0,176 (0,025)	101/ 103	-0,627 (0,154)	-0,689 (0,154)	-0,013 (0,031)	0,189 [0,125; 0,254] <0,0001	0,561 [0,316; 0,807]
--------------------------------	-------------	-------------------	-------------------	------------------	-------------	-------------------	-------------------	-------------------	------------------------------------	-------------------------

<sup>a</sup> basierend auf einer MMRM-Analyse adjustiert nach dem Wert zu Baseline, der Studienvsiste, dem Behandlungsarm, dem Interaktionsterm aus Behandlungsarm und Studienvsiste und den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren als feste Effekte und Patient als zufälligen Effekt. Die Anzahl der Patienten mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Post-Baseline-Wert wurden analysiert. Ersetzungsstrategie: Fehlende Werte wurden in einem MMRM-Interaktionsmodell berücksichtigt. n = Anzahl der Patienten mit Wert zu Woche 48, N=Anzahl der Patienten mit Wert zu Baseline.

<sup>b</sup> Für diesen Endpunkt wurden nur Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Knochensubstudie gegeben haben.

<sup>c</sup> SMD: nach Hedge's g

BMD: Knochenmineraldichte (engl.: bone mineral density); ITT: Intention-To-Treat; bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl.: boosted protease inhibitor); CFB: Veränderung der Werte der Baseline-Visite bis zum Auswertungszeitpunkt (engl.: change from baseline); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert (mean); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler des Mittelwertes; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil

Quelle: Studienbericht und für das Dossier zusätzlich durchgeführte Post-hoc-Analysen

## Hauptanalyse

In der Hauptanalyse wurden die unerwünschten ossären Ereignisse im Rahmen der UESI erhoben. Zudem wurden Knochendichtemessungen an Hüfte und Wirbelsäule mittels bildgebender Verfahren durchgeführt und die T-Scores für Hüfte und Wirbelsäule daraus errechnet.

### *Ossäre UE*

Die Rate der ossären UE in der EMERALD-Studie bis Woche 48 lag in der Interventionsgruppe bei 7,7% und in der Kontrollgruppe bei 7,4%. Dies entspricht einer absoluten RD [95%-KI] von 0,3%-P. [-2,9%-P.; 3,6%-P.]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 1,04 [0,68; 1,61]; p=0,8456).

### *Veränderungen der Knochenmineraldichte*

In der EMERALD-Studie wurde die Veränderung der Knochenmineraldichte in Hüfte und Wirbelsäule von Baseline bis zum Auswertzeitpunkt nach 48 Wochen als maßgeblicher Parameter für die ossäre Sicherheit mittels DXA bestimmt und neben absoluten Flächendichtewerten ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) auch normalisierte T-Scores der Knochendichte berechnet. Der T-Score (oder T-Wert) dient der Beschreibung der Knochendichte. Er setzt die erhobene BMD des Patienten in Relation zur durchschnittlichen BMD gesunder Probanden, welche als Vergleichsmaßstab herangezogen werden. In der EMERALD-Studie wurden T-Scores  $\geq -1$  als normal,  $\geq -2,5$  und  $< -1$  als Osteopenie und  $< -2,5$  als Osteoporose kategorisiert. Eine Umrechnung der absoluten gemessenen Flächendichten in den dimensionslosen T-Score soll die Vergleichbarkeit von Knochendichtemessungen gewährleisten, die mit verschiedenen Messinstrumenten oder -methoden erhoben wurden.

### *Knochenmineraldichte der Hüfte: $BMD_{\text{Hüfte}}$ und $T\text{-Score}_{\text{Hüfte}}$*

Zu Woche 48 zeigten die Patienten im Interventions-Arm eine mittlere Zunahme der  $BMD_{\text{Hüfte}}$  von  $0,016 \text{ kg}/\text{m}^2$  und im Kontrollarm eine mittlere Abnahme von  $-0,000 \text{ g}/\text{m}^2$  im Vergleich zur Baseline-Visite. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch hoch signifikant zu Gunsten der Intervention (Mittelwertsdifferenz MWD [95%-KI]:  $0,016 \text{ g}/\text{m}^2$  [0,011; 0,021]; p<0,0001). Die SMD nach Hedge's g liegt bei 0,563 [0,314; 0,812] (siehe Tabelle 4-56).

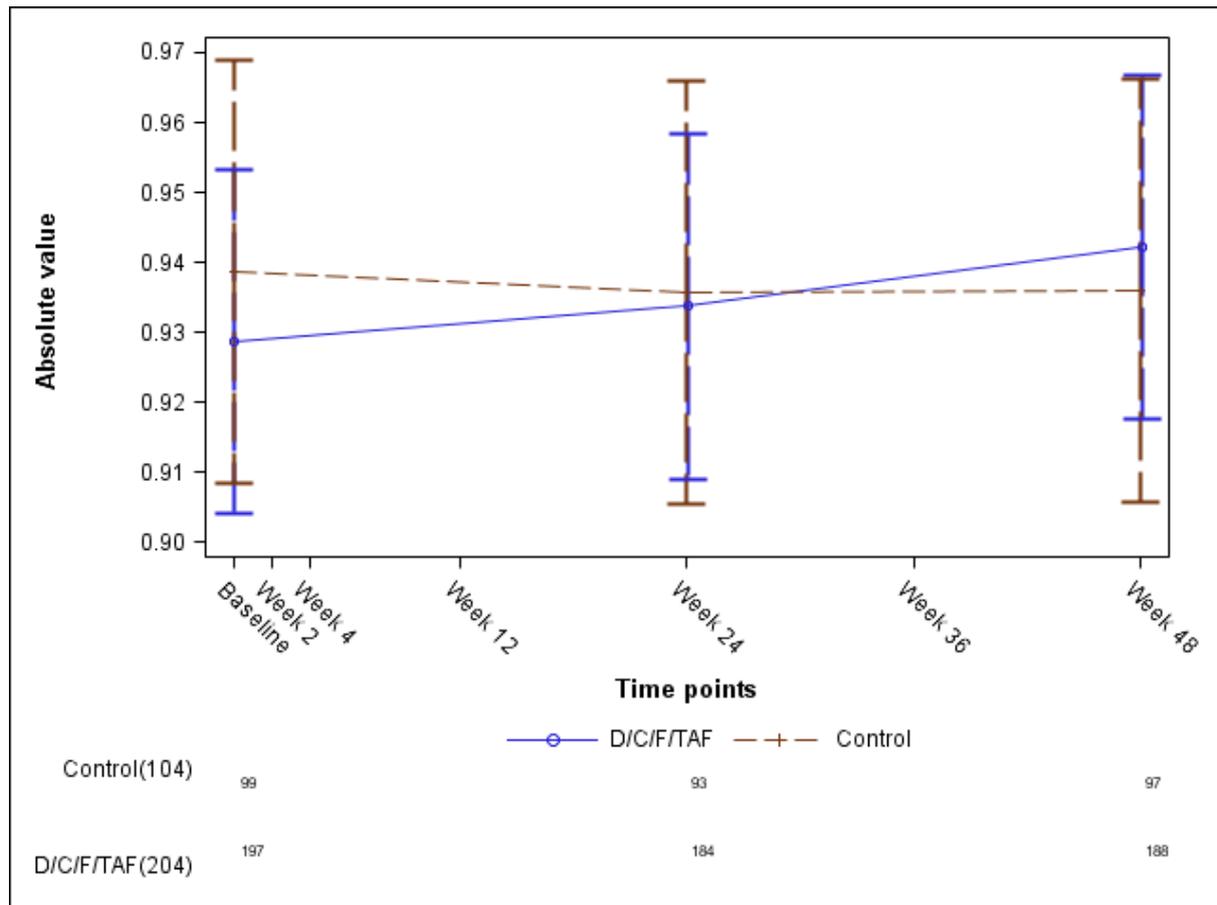


Abbildung 4-6: BMD der Hüfte (in  $\text{g}/\text{cm}^2$ ) im zeitlichen Verlauf als geschätztes Mittel aus dem MMRM mit Interaktionsterm ( $\pm\text{SE}$ ) basierend auf der ITT-Population

In der Interventionsgruppe zeigte sich im Studienverlauf einen Anstieg der  $\text{BMD}_{\text{Hüfte}}$ , während diese in der Kontrollgruppe leicht absank (Abbildung 4-6).

Der mittlere  $\text{T-Score}_{\text{Hüfte}}$  lag in beiden Behandlungsgruppen im gesamten Behandlungszeitraum  $\geq -1$  und spiegelt somit per Definition einen Normalbefund der Knochendichte wider. Zu Woche 48 zeigten Patienten im Interventionsarm jedoch eine mittlere Zunahme des  $\text{T-Score}_{\text{Hüfte}}$  von 0,111, während im Kontrollarm eine mittlere Abnahme von -0,001 im Vergleich zur Baseline-Visite gemessen wurde. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch hoch signifikant zugunsten der Intervention (MWD [95%-KI]: 0,112 [0,075; 0,149];  $p < 0,0001$ ). Die SMD nach Hedge's  $g$  liegt bei 0,559 [0,309; 0,808] (siehe Tabelle 4-56).

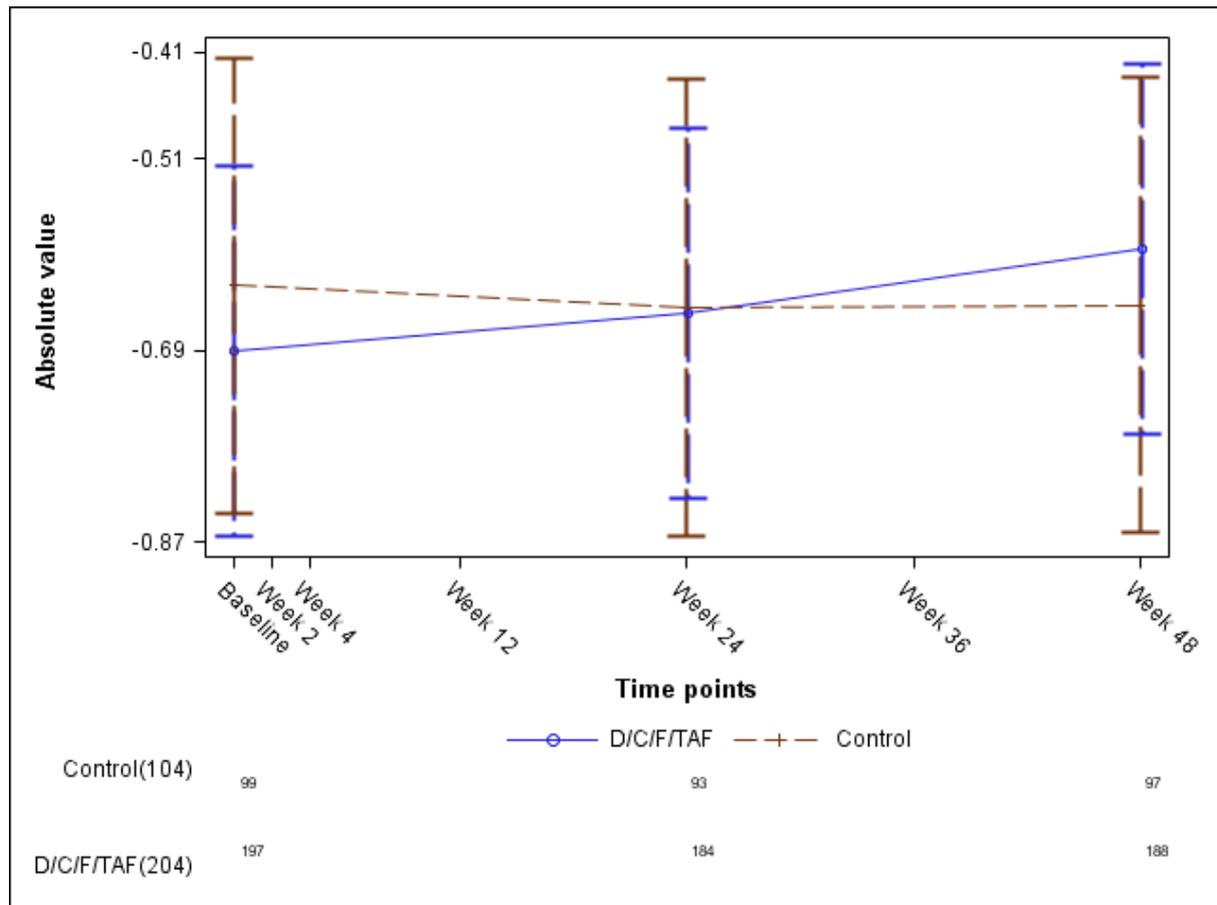


Abbildung 4-7: T-Score errechnet auf Grundlage der BMD der Hüfte im zeitlichen Verlauf als geschätztes Mittel aus dem MMRM mit Interaktionsterm ( $\pm$ SE) basierend auf der ITT-Population

Im Studienverlauf zeigte sich in der Interventionsgruppe analog zur absoluten Knochendichtemessung ein Anstieg des T-Scores der Hüfte, während dieser in der Kontrollgruppe leicht absank. Eine T-Score-Zunahme zeigt eine gesteigerte Knochendichte an.

#### *Knochenmineraldichte der Wirbelsäule: $BMD_{\text{Wirbelsäule}}$ und $T\text{-Score}_{\text{Wirbelsäule}}$*

Zu Woche 48 zeigten die Patienten im Interventionsarm eine mittlere Zunahme der  $BMD_{\text{Wirbelsäule}}$  von  $0,020 \text{ g/m}^2$ , während im Kontrollarm eine mittlere Abnahme von  $-0,001 \text{ g/m}^2$  im Vergleich zur Baseline-Visite gemessen wurde. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch hoch signifikant (MWD [95%-KI]:  $0,021 \text{ g/m}^2$  [0,014; 0,028];  $p < 0,0001$ ). Die SMD nach Hedge's g liegt bei  $0,561$  [0,316; 0,806] (siehe Tabelle 4-56).

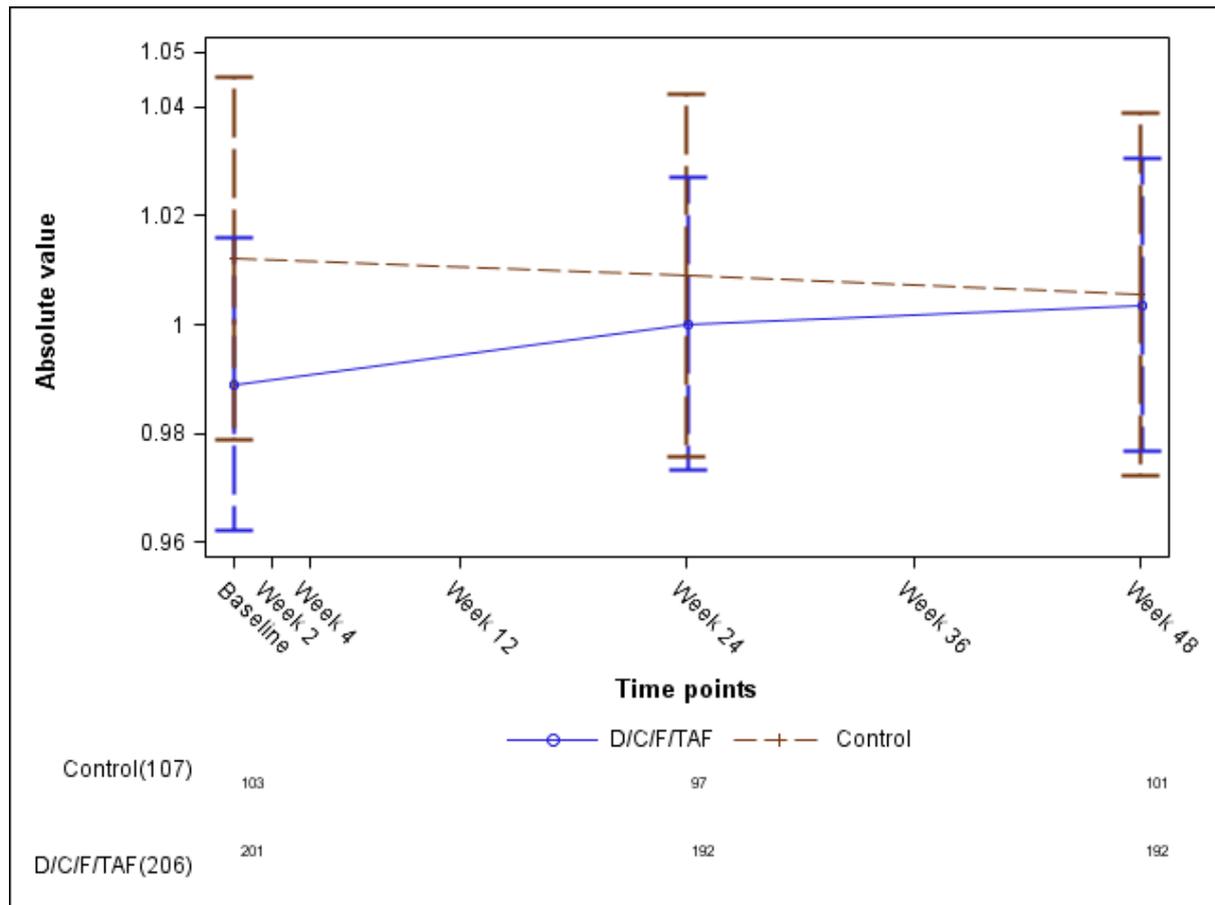


Abbildung 4-8: BMD der Wirbelsäule (in  $\text{g}/\text{cm}^2$ ) im zeitlichen Verlauf als geschätztes Mittel aus dem MMRM mit Interaktionsterm ( $\pm\text{SE}$ ) basierend auf der ITT-Population

In der Interventionsgruppe zeigte sich im Studienverlauf einen Anstieg der  $\text{BMD}_{\text{Wirbelsäule}}$ , während diese in der Kontrollgruppe leicht absank (Abbildung 4-8).

Die  $\text{BMD}_{\text{Wirbelsäule}}$  war zu Studienbeginn in der Kontrollgruppe größer als in der Interventionsgruppe. Zu Studienende waren die absoluten Werte der  $\text{BMD}_{\text{Wirbelsäule}}$  in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Der mittlere  $\text{T-Score}_{\text{Wirbelsäule}}$  lag zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe bei -0,831. In der Kontrollgruppe wiesen die Patienten im Mittel einen  $\text{T-Score}_{\text{Wirbelsäule}}$  von -0,627 auf, der einen Normalbefunde der Knochendichte widerspiegelt ( $\geq -1$ ). Zu Woche 48 zeigten Patienten im Interventionsarm eine mittlere Zunahme des T-Scores von 0,176, während im Kontrollarm eine mittlere Abnahme von -0,013 im Vergleich zur Baseline-Visite gemessen wurde. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch hoch signifikant zu Gunsten für den Interventionsarm (MWD [95%-KI]: 0,189 [0,125; 0,254];  $p < 0,0001$ ). Die SMD nach Hedge's g liegt bei 0,561 [0,316; 0,807] (siehe Tabelle 4-56).

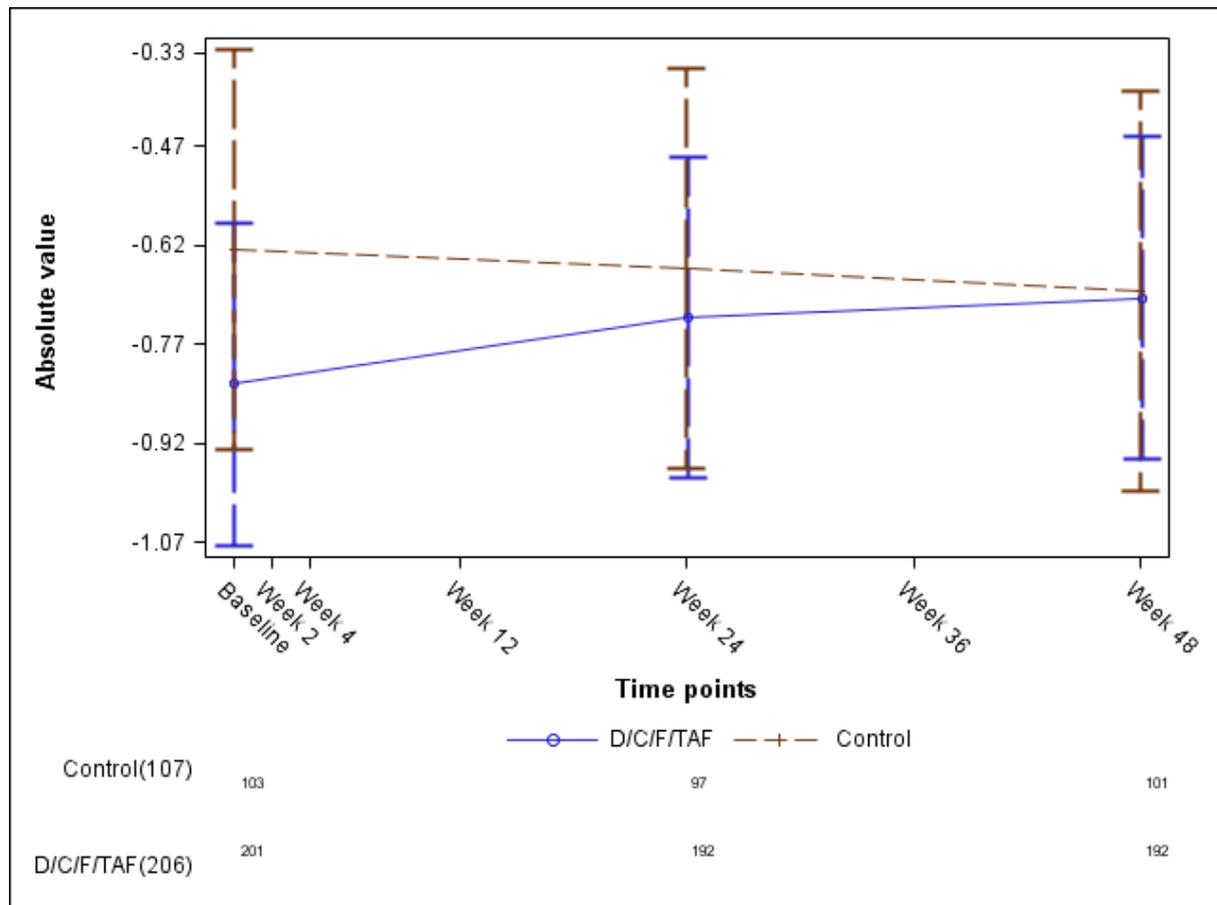


Abbildung 4-9: T-Score errechnet auf Grundlage der BMD der Wirbelsäule im zeitlichen Verlauf als geschätztes Mittel aus dem MMRM mit Interaktionsterm ( $\pm$ SE) basierend auf der ITT-Population

Im Studienverlauf zeigte sich in der Interventionsgruppe analog zur absoluten Knochendichtemessung ein Anstieg des T-Scores der Hüfte, während dieser in der Kontrollgruppe leicht absank (Abbildung 4-9). Die T-Score-Zunahme spiegelt eine gesteigerte Knochendichte wider.

Zusammenfassend zeigt sich anhand der Messung der Knochenmineraldichte an Hüfte und Wirbelsäule an absoluten und normalisierten Werten, dass diese im Interventionsarm zunimmt, während sie in der Kontrollgruppe leicht abfällt. TDF (als Bestandteil der Kontrollintervention) nimmt maßgeblichen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und führt langfristig zum Knochendichteverlust. Durch die Substitution von TDF durch TAF in der Interventionsgruppe minimieren sich diese unerwünschten Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel. Folglich kommt es zu einer Regeneration im Knochen, die sich im Anstieg absoluter Knochenmineraldichten, sowie der resultierenden dimensionslosen T-Scores widerspiegelt. Im Rahmen einer lebenslangen HIV-1-Therapie kann eine Substitution von TDF mit TAF langfristig zu einer Reduktion ossärer unerwünschter Ereignisse führen.

*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.*

### **Metaanalyse**

Es wird nur eine Studie dargestellt, daher entfällt die Notwendigkeit einer Metaanalyse.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 im Detail beschrieben ist die EMERALD-Studie in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

#### 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.*

#### **Definition der Endpunkte mit Subgruppenanalyse**

Die Darstellung der Subgruppen erfolgt für die EMERALD-Studie getrennt für jeden Endpunkt und gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind zusammenfassend in Tabellenform dargestellt.

Subgruppen wurden für alle Hauptanalysen der Endpunkte in der EMERALD-Studie analysiert. Diese Endpunkte umfassen:

#### *Morbidität*

- Virologischer Rebound
- Virologische Wirksamkeit
  - Virologischer Erfolg
- Immunologische Wirksamkeit (CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl)

#### *Nebenwirkungen*

- UE
- SUE
- UE Grad 3-4 nach DAIDS

- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UESI
  - Lipidanomalien
  - Hautausschlag
  - Hepatische Ereignisse
  - Hyperglykämien
  - Ereignisse der Koronararterien
  - Krämpfe
  - Schwere Ereignisse der Haut
  - Okulare Ereignisse
  - Ereignisse des Pankreas
  - Lipodystrophie
  - Erregungsleitungsstörungen des Herzens
- Renale Endpunkte
  - Renale UE
- Ossäre Endpunkte
  - Ossäre UE

Für die Endpunkte Mortalität und AIDS-definierende Ereignisse des Stadiums 4, sowie für das UESI „IRIS“ wurden keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da jeweils in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten.

Da die klinisch relevanten Endpunkte nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, werden für die renalen und ossären Endpunkte, mit Ausnahme renaler und ossärer UE, in der vorliegenden Nutzenbewertung die entsprechenden Subgruppenanalysen nicht dargestellt.

### **Definition der Subgruppen**

Folgende im SAP als *a priori* definierten Subgruppen werden in diesem Dossier dargestellt:

- Alter (<50 vs. ≥50 Jahre)
- Geschlecht (Männer vs. Frauen)
- Region (Europa vs. Nordamerika)

Die Subgruppe Krankheitsschwere/-stadium kann im Anwendungsgebiet der EMERALD-Studie nicht sinnvoll abgebildet werden, da die Einstufung nach HIV-Stadien der WHO nicht den Gesundheitszustand der Patienten zu Studienbeginn, sondern den im Krankheitsverlauf bisher aufgetretenen schwersten Grad der Erkrankung widerspiegelt. Folglich wird die Subgruppe Krankheitsschwere/-stadium nicht dargestellt.

### **Wahl von Trennpunkten bei der Kategorisierung quantifizierbarer Subgruppenmerkmale**

Für die Subgruppenanalyse nach Alter wurden die Trennpunkte bei <50 und ≥50 Jahren gewählt. Diese Schwellenwerte wurden *a priori* im SAP festgelegt und bilden die in dieser Indikation üblichen Subgruppenkategorien für vorbehandelte Patienten ab.

Für die Subgruppe Region wurden die Trennpunkte Nordamerika und Europa festgelegt, um die Aussagekraft der Subgruppenanalysen zu erhöhen. Diese Trennung ist bedingt durch grundlegende Unterschiede im Gesundheitssystem, der gängigen Behandlungspraxis und Verschreibungsordnung zwischen beiden Regionen. Die Unterschiede zwischen Studienzentren innerhalb einer Region sind im Vergleich vernachlässigbar.

### **Metaanalysen**

Da nur die EMERALD-Studie die Einschlusskriterien der Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet erfüllt, konnte keine Metaanalyse angefertigt werden.

### **Methodik zur Bewertung der Subgruppeneffekte**

Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie im vorliegenden Fall – ist zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit zu einem falsch-positiven Ergebnis führen.

In diesem Dossier wurden 20 Endpunkte als Hauptanalysen dargestellt und für diese jeweils 3 Subgruppen analysiert. Unter diesen insgesamt 60 Testungen ( $\alpha < 0,05$ ) wurden 2 positive Belege für eine Effektmodifikation beobachtet (siehe

Tabelle 4-57).

Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind und die Wahrscheinlichkeit für ein falsch-positives Testergebnis 5% beträgt, sind selbst bei einer vollständigen Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen mit einer Wahrscheinlichkeit von 80,8%

mindestens 2 positive Tests zu erwarten [34]. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wird, beträgt unter den gleichen Bedingungen 4,6%.

#### 4.3.1.3.2.1 Interaktionswahrscheinlichkeiten zwischen Behandlungseffekten und Subgruppenmerkmalen

Im Folgenden wird eine Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests zu möglichen Effektmodifikationen in den Subgruppen patientenrelevanter Endpunkte der EMERALD-Studie dargestellt. Anschließend werden die detaillierten Subgruppenanalysen für jene Endpunkte diskutiert, deren Interaktionstest signifikant war ( $p < 0,05$ ). Die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen mit nicht signifikanten Interaktionstests ( $p \geq 0,05$ ) werden hier nicht dargestellt, da entsprechend der beschriebenen Methodik nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die Interaktions-p-Werte kontinuierlicher Endpunkte beziehen sich in der folgenden Auflistung auf die Differenz von Woche 48 zu Baseline (CFB).

Tabelle 4-57: Übersicht der Interaktionswahrscheinlichkeiten zwischen dem vorliegenden Behandlungseffekt und dem untersuchten Subgruppenmerkmal patientenrelevanter Endpunkte

Studie: TMC114IFD3013 (EMERALD)	p-Werte der Interaktion		
Subgruppen	Alter ( $<50$ vs. $\geq 50$ Jahre)	Geschlecht	Region (Europa vs Nordamerika)
Endpunkt zu Woche 48			
Virologische Rebound-Rate $\geq 50$ HIV-1-RNA-Kopien/ml bis Woche 48 (FDA-Snapshot)	0,2762	0,4488	0,9448
Virologische Wirksamkeit Virologischer Erfolg ( $<50$ HIV-1-RNA- Kopien/ml in Woche 48)	0,5350	0,6109	0,2787
Immunologische Wirksamkeit (CD4 <sup>+</sup> - T-Zellzahl)	<b>0,0281</b>	0,6483	0,5038
UE	0,8642	0,4494	0,3057
SUE	0,6057	0,2540	0,5003
UE Grad 3–4 nach DAIDS	0,7877	0,8152	0,4272
Therapieabbrüche aufgrund von UE	0,1789	0,3919	0,6547
UESI			
Lipidanomalien	0,5794	0,2700	0,5347
Hautausschlag	0,6063	0,5564	0,2865
Hepatische Ereignisse	0,6412	<b>0,0490</b>	0,1647

Hyperglykämien	0,7397	0,5674	0,7857
Ereignisse der Koronararterien	0,5122	0,1628	0,6817
Krämpfe	1,0000	-	-
Schwere Ereignisse der Haut	0,1158	0,3641	0,8606
Okulare Ereignisse	0,9991	0,4447	0,4793
Ereignisse des Pankreas	0,2763	1,0000	1,0000
Lipodystrophie	0,0959	1,0000	1,0000
Erregungsleitungsstörungen des Herzens	-	-	-
Renale Endpunkte			
Renale UE	0,7076	0,0911	0,4348
Ossäre Endpunkte			
Ossäre UE	0,6097	0,1888	0,5829
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der in der Operationalisierung der einzelnen Endpunkte ausgewiesenen Population. Die Interaktions-p-Werte basieren auf einer Pearson Chi-Quadrat-Statistik unter Verwendung eines Modells zur logistischen Regression und des Baseline-Wertes sowie der Interaktion zwischen dem Baseline-Wert und der Behandlung.</p> <p>BMD: Knochenmineraldichte (engl.: bone mineral density); bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl.: boosted protease inhibitor); CD4: Differenzierungsmarker Nr. 4 (engl.: cluster of differentiation 4); COBI: Cobicistat; DAIDS: Divisions of AIDS; DRV: Darunavir; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil; UE: unerwünschte Ereignisse; UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p> <p>Quelle: Für das Dossier zusätzlich durchgeführte Post-hoc-Analysen</p>			

#### 4.3.1.3.2.2 Detaillierte Subgruppenanalyse für Endpunkte mit positivem Interaktionstest

##### Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Immunologische Wirksamkeit (CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl)“

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Immunologische Wirksamkeit (CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl)“ zeigten mit einem Interaktions-p-Wert <0,05 einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppe Alter (p=0,0281).

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

Tabelle 4-58: Subgruppenanalyse des Endpunktes „Immunologische Wirksamkeit (CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl)“ zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF				bPI + FTC/TDF				DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI + FTC/TDF		
	N	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	CFB (SE)	N	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	SMD <sup>b</sup> [95%-KI]	Interaktions-p-Wert
TMC114IFD3013 (EMERALD)											
CD4 <sup>+</sup> -T-Zellzahl zu Woche 48											
		(Zellen/mm <sup>3</sup> )				(Zellen/mm <sup>3</sup> )			(Zellen/mm <sup>3</sup> )		
Gesamt	763	653,33 (251,78)	673,66 (268,08)	18,693 (7,203)	378	641,68 (255,59)	649,91 (253,79)	4,912 (9,053)	13,781 [-4,851; 32,413] 0,1470	0,072 [-0,051; 0,195]	
<b>Subgruppe Alter</b>											
<50 Jahre	506	647,54 (248,28)	679,07 (271,67)	29,465 (9,735)	251	640,17 (232,06)	647,94 (238,87)	4,634 (12,047)	24,830 [0,773; 48,888] 0,0431	0,118 [-0,033; 0,270]	0,00281

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

≥50 Jahre	257	664,73 (258,65)	663,01 (261,08)	-0,738 (10,146)	127	644,66 (297,64)	653,79 (281,92)	7,296 (13,080)	-8,034 [-36,26; 20,196] 0,5761	-0,051 [-0,264; 0,162]	
-----------	-----	--------------------	--------------------	--------------------	-----	--------------------	--------------------	-------------------	--------------------------------------	---------------------------	--

Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der ITT-Population.

<sup>a</sup> Berechnung mittels ANCOVA, adjustiert nach Stratifizierungsfaktor bPI zur Screeningvisite mit Baseline-Wert und Behandlung als Kovariablen. Die Ersetzung fehlender Werte erfolgte mittels LOCF-Methode. <sup>b</sup> SMD: nach Hedge's g

Die Interaktions-p-Werte basieren auf einer Pearson Chi-Quadrat-Statistik unter Verwendung eines Modells zur logistischen Regression und des Baseline-Wertes sowie der Interaktion zwischen dem Baseline-Wert und der Behandlung.

ANCOVA: Kovarianzanalyse (engl. analysis of covariance); bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor; CD4: Differenzierungsmarker Nr. 4 (engl.: cluster of differentiation 4); CFB: Veränderung der Werte vom Auswertungszeitpunkt zur Baseline-Visite (engl.: change from baseline); COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MW: Mittelwert (arithmetisches Mittel); SD: Standardabweichung (engl.: standard deviation); SE: Standardfehler des Mittelwertes (engl.: standard error); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil

Quelle: Für das Dossier zusätzlich durchgeführte Post-hoc-Analysen

### ***Subgruppe Alter***

Die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte für Patienten <50 Jahren im Interventionsarm eine stärkere Zunahme der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl (CFB: 29,465 Zellen/mm<sup>3</sup>) als im Kontrollarm (CFB: 4,634 Zellen/mm<sup>3</sup>). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: 24,830 [0,773; 48,888]; p=0,0431). Die SMD [95%-KI] betrug 0,118 [-0,033; 0,270]

Für Patienten ≥50 Jahren zeigte sich hingegen in beiden Behandlungsarmen eine Abnahme der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl von Baseline bis Woche 48 (DRV/COBI/FTC/TAF: -0,738 Zellen/mm<sup>3</sup>; Kontrolle: -8,034 Zellen/mm<sup>3</sup>). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: -8,034 [-36,26; 20,196]; p=0,5761).

Der beobachtete Effekt für die Subgruppe Alter war in der Studienpopulation nicht gleichgerichtet. In der Subgruppe <50 Jahre nahm die mittlere CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl in beiden Behandlungsarmen zu. Diese Zunahme war signifikant stärker im Interventions- als im Kontrollarm. In der Subgruppe ≤50 Jahre hingegen nahm die die mittlere CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl in beiden Behandlungsarmen ab, der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen jedoch nicht signifikant.

Es gibt keine biologische, physiologische oder medizinische Rationale, die eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Alter“ erklären könnte. Es sind auch keine weiteren Studien im Indikationsgebiet bekannt, in denen ein Einfluss der Subgruppe Alter hinsichtlich des betrachteten Endpunktes nachgewiesen wurde. Ein möglicher Effekt des Alters auf den Behandlungserfolg wurde im Rahmen der EMERALD-Studie in keinem weiteren Endpunkt beobachtet.

Zusammenfassend kann nicht auf einen Einfluss des Alters auf die Immunologische Wirksamkeit (CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl) im Rahmen der EMERALD-Studie geschlossen werden. Insgesamt wird von einem homogenen Effekt über die analysierten Subgruppen ausgegangen.

### **Subgruppenanalyse zum Endpunkt „UESI – Hepatische Ereignisse“**

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt „UESI – Hepatische Ereignisse“ zeigten mit einem Interaktions-p-Wert <0,05 einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppe Geschlecht (p=0,0490).

Tabelle 4-59: Subgruppenanalyse der „UESI – Hepatische Ereignisse“ zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI + FTC/TDF		Behandlungseffekt DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI + FTC/TDF			
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	Interaktions- p-Wert
TMC114IFD3013 (EMERALD)								
Gesamt	763	12 (1,6)	378	10 (2,6)	0,59 [0,25; 1,37] 0,3115	0,59 [0,26; 1,36] 0,2151	-1,1 %-P. [-2,9; 0,8]	
<b>Subgruppe: Geschlecht</b>								
Männlich	623	9 (1,4)	313	10 (3,2)	0,44 [0,18, 1,10] 0,1282	0,45 [0,19; 1,10] 0,0734	-1,7 %-P. [-3,9; 0,5]	0,0490
Weiblich	140	3 (2,1)	65	0 (0,0)	-	-	2,3 %-P. [-0,2; 4,7]	
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der Safety-Population. OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Die p-Werte der RD wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach Randomisierungsfaktor bPI) berechnet. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße wurden die OR und RR ohne Stratifizierungsfaktor berechnet. Die Interaktions-p-Werte basieren auf einer Pearson Chi-Quadrat-Statistik unter Verwendung eines Modells zur logistischen Regression und des Baseline-Wertes sowie der Interaktion zwischen dem Baseline-Wert und der Behandlung.</p> <p>bPI: Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl.: boosted protease inhibitor); KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz (in %-P.); RR: Risk Ratio</p> <p>Quelle: Für das Dossier zusätzlich durchgeführte Post-hoc-Analysen</p>								

### ***Subgruppe Geschlecht***

In der Subgruppe „Männlich“, sowie in der Evaluation der Gesamtpopulation zeigte sich jedoch zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Subgruppe „Weiblich“ konnten aufgrund fehlender Ereignisse in der Kontrollgruppe keine Effektschätzer berechnet werden. Darüber hinaus gibt es keine biologische, physiologische oder medizinische Rationale, die eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ erklären könnte. Der Einfluss des Geschlechts war zudem in keinem anderen Endpunkt der EMERALD-Studie nachweisbar. Es sind zudem keine weiteren Studien im Indikationsgebiet bekannt, bei denen ein Einfluss der Subgruppe Geschlecht hinsichtlich des betrachteten Endpunktes beobachtet wurde.

Zusammenfassend kann nicht auf einen Einfluss des Geschlechts auf den Therapieeffekt bezüglich des Endpunkts „UESI – Hepatische Ereignisse“ geschlossen werden. Insgesamt wird von einem homogenen Effekt über die analysierten Subgruppen ausgegangen.

### **Subgruppenanalysen weiterer Endpunkte**

In allen weiteren Endpunkten war die Interaktion zwischen Behandlungseffekt untersuchter Subgruppe nicht signifikant. Es wird daher von einem homogenen Effekt über alle untersuchten Subgruppen ausgegangen. Entsprechend der zuvor beschriebenen Methodik wird für Endpunkte ohne positiven Interaktionstest auf eine detaillierte Darstellung der Subgruppenergebnisse verzichtet, da nicht von einer Effektmodifikation auszugehen ist.

#### **4.3.1.3.2.3 Fazit der Effektmodifikationen durch Subgruppen**

Im Rahmen der Subgruppenanalysen ergaben sich für die überwiegende Mehrheit der Endpunkte keine Belege für eine Effektmodifikation ( $p < 0,05$ ) vor (siehe Übersicht der Interaktionswahrscheinlichkeiten

Tabelle 4-57).

Da sich insgesamt keine Rationale für diese Effektmodifikationen ergab und Effektmodifikationen nicht endpunktübergreifend auftraten, wird vermutet, dass hier statistische Zufallsbefunde vorliegen, die durch die Vielzahl der Testungen (60) bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0,05$  auftreten können. Zusammenfassend wird in allen Endpunkten von einem homogenen Effekt über die Gesamtpopulation ausgegangen auf dessen Grundlage das Fazit des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beurteilt wird.

#### 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.*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von DRV/COBI/FTC/TAF konnte ausschließlich in Teilpopulation A3 (Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen) eine relevante RCT identifiziert werden, die für die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Daher beziehen sich die im Folgenden dargestellten und diskutierten Ergebnisse ausschließlich auf diese Teilpopulation A3.

Da nur eine relevante Studie zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens vorlag, konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden.

In der randomisierten kontrollierten EMERALD-Studie wurde in parallelen Gruppen die Wirksamkeit und Sicherheit des Ein-Tabletten-Regimes DRV/COBI/FTC/TAF in antiretroviral vorbehandelten Patienten mit einer HIV-1-Infektion gegenüber der Fortführung der bisherigen antiretroviralen Therapie mit einem pharmakokinetisch verstärkten PI und der Zweifachkombination FTC/TDF untersucht. Als bPI wurden DRV, ATV oder LPV in Kombination mit den pharmakokinetischen Verstärkern COBI oder RTV eingeschlossen. Folgende patientenrelevanten Endpunkte wurden im Rahmen der Studie untersucht und im vorliegenden Dossier ausführlich für den Analysezeitraum 48 Wochen als Hauptanalysen dargestellt:

##### *Morbidität*

- Virologischer Rebound
- Virologische Wirksamkeit
- Immunologische Wirksamkeit (CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl)
- AIDS-definierende Ereignisse

##### *Mortalität*

##### *Nebenwirkungen*

- UE
- SUE

- UE Grad 3-4 nach DAIDS
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UESI
- Renale Endpunkte
  - Renale UE
  - eGFR<sub>crCG</sub>
  - UPCR
  - Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio
- Ossäre Endpunkte
  - Ossäre UE
  - BMD<sub>Hüfte</sub>
  - T-Score<sub>Hüfte</sub>
  - BMD<sub>Wirbelsäule</sub>
  - T-Score<sub>Wirbelsäule</sub>

Zusätzlich wurden zu vielen Endpunkten weitere Analysen dargestellt, die Informationen zur Robustheit der Daten liefern sollen.

## Morbidität

### *Virologischer Rebound*

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit virologischem Rebound (durch zwei Tests bestätigte Viruslast  $\geq 50$  HIV 1-RNA-Kopien/ml) bis Woche 48. Bei 2,5% der Patienten im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm und bei 2,1% der Patienten im Kontrollarm wurde bis Woche 48 ein virologischer Rebound festgestellt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR [95% KI]: 1,18 [0,52; 2,66];  $p=0,6960$ ). Darüber hinaus konnte anhand der Ergebnisse des Endpunkts auch die Nichtunterlegenheit von DRV/COBI/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bisherigen Therapie nachgewiesen werden.

In Sensitivitätsanalysen zeigten sich auch zu den Grenzwerten 20 und 200 HIV-1-RNA-Kopien/ml vergleichbare Rebound-Raten zwischen den Behandlungsgruppen. Dies

untermauert, dass das dargestellte Ergebnis zum statistischen Vergleich des virologischen Rebounds robust und unabhängig vom gewählten Grenzwert ist.

### ***Virologische Wirksamkeit***

Als Hauptanalyse wurde im Rahmen der Erfassung der virologischen Wirksamkeit der virologische Erfolg erhoben, welcher definiert war als eine Viruslast unter 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml in Woche 48 ausgewertet nach dem FDA-Snapshot-Algorithmus.

Diese Analyse zum virologischen Erfolg nach dem FDA-Snapshot-Algorithmus zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,98; 1,05]; p=0,3891).

Auch in Sensitivitätsanalysen zu den Grenzwerten <20 und <200 HIV-1-RNA-Kopien/ml zeigte ein jeweils vergleichbarer Anteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen einen virologischen Erfolg (analysiert mittels FDA-Snapshot-Algorithmus). Dies untermauert die Robustheit des Ergebnisses zum virologischen Erfolg und seine Unabhängigkeit vom gewählten Grenzwert der Viruslast im Serum.

Weitere Nebenanalysen prüften die Unabhängigkeit der Aussage der erhobenen Daten von der gewählten Ersetzungsstrategie für fehlende Werte. Neben der Auswertung mit Hilfe des FDA-Snapshot-Algorithmus, zeigte auch die Analyse des virologischen Erfolgs zum Grenzwert <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml mittels FDA-TLOVR-Algorithmus, dass die Patientenanteile mit virologischem Erfolg in beiden Behandlungsarmen vergleichbar sind.

### ***Immunologische Wirksamkeit (CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl)***

Die immunologische Wirksamkeit der HIV-1-Behandlung wurde im Rahmen der EMERALD-Studie durch die Veränderung der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl im Behandlungszeitraum erhoben. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: 13,781 [-4,851; 32,413]; p=0,1470).

### ***AIDS-definierenden Ereignisse des Stadiums 4***

AIDS-definierenden Ereignisse des Stadiums 4 wurden im Rahmen der EMERALD-Studie erhoben. In keinem Behandlungsarm traten Ereignisse dieses Schweregrades auf.

### ***Mortalität***

Im gesamten Verlauf der EMERALD-Studie traten keine Todesfälle auf, weder im Interventions- noch im Kontrollarm.

### ***Nebenwirkungen***

#### ***UE***

Bei der Bewertung der UE ist grundsätzlich das Verzerrungspotential zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF zu beachten, welches durch das Zusammenspiel des offenen Studiendesigns und des Vergleichs eines Wechsels der Therapie (DRV/COBI/FTC/TAF) mit der Fortführung

der bisherigen Therapie entsteht. Diese Verzerrung beruht darauf, dass UE üblicherweise vor allem in den ersten Wochen und Monaten nach Therapiebeginn bzw. Therapiewechsel auftreten und anschließend wieder verschwinden oder sich abschwächen. Übertragen auf die EMERALD-Studie bedeutet dies, dass hier der Kontrollarm von vorne herein im Vorteil gegenüber dem DRV/COBI/FTC/TAF-Arm war. Schließlich waren diese frühen UE bei der Kontrollbehandlung bereits vor dem eigentlichen Beginn der Studie aufgetreten, während sie bei DRV/COBI/FTC/TAF im Zeitraum der Studie zu erwarten waren. Insbesondere können von der Verzerrung durch das offene Studiendesign und den Wechsel/Nicht-Wechsel der Therapie letztlich UE betroffen sein, die einer subjektiven Bewertung durch den Patienten und/oder den Arzt unterliegen. Dieser Effekt kommt umso stärker zum Tragen, je stärker ein Ereignis subjektiv durch Patienten und/oder Arzt bewertet wird. Die Gesamtrate der UE sowie um Therapieabbrüche wegen UE, aber auch einzelne spezifische UE können von dieser Verzerrung betroffen sind. Schwerere bzw. schwerwiegendere UE sind üblicherweise eher frei von einer subjektiven Bewertung, so dass hier nicht zwangsläufig mit einem hohen Verzerrungspotential zu rechnen ist.

Das Auftreten von UE bis Woche 48 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,94 1,05]; p=0,8810).

Die in der Studie am häufigsten aufgetretenen UE waren Nasopharyngitis (Interventionsarm: 10,6% vs. Vergleichsarm: 10,3%) und Infektionen der oberen Atemwege (10,6% vs 10,3%) aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Am zweithäufigsten wurde das Auftreten von Rückenschmerzen (Interventionsarm: 7,1% vs. Vergleichsarm: 5,6%) und Osteopenien (Interventionsarm: 5,0% vs. Vergleichsarm: 5,6%) aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ beobachtet. Des Weiteren waren Diarrhöen (Interventionsarm: 7,9% vs. Vergleichsarm: 4,2%; SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), ein Vitamin-D-Mangel (Interventionsarm: 6,6% vs. Vergleichsarm: 7,1%; SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) und Kopfschmerzen (Interventionsarm: 7,6% vs. Vergleichsarm: 4,2%; SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) die am meisten beobachteten unerwünschten Ereignisse, die wie auch Rückenschmerzen (Interventionsarm: 7,1% vs. Vergleichsarm: 5,6%; SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) etwas häufiger im Interventions- als im Kontrollarm auftraten. Um die statistisch signifikanten Ereignisse bezüglich der aufgetretenen „Diarrhöen“ und „Kopfschmerz“ auf Schweregrade zu untersuchen, wurde eine zusätzliche Analyse nach Schweregraden durchgeführt. Diese ergab, dass es sich bei den Ereignissen hauptsächlich um Grad 1-2 UE handelte. Sowohl im DRV/COBI/FTC/TAF- als auch im Kontrollarm kam es nur zu einem Ereignis von „Diarrhöen“ mit Grad 3-4 (0,1% vs 0,3%). Des Weiteren trat in beiden Studienarmen kein „Kopfschmerz“ des Schweregrades 3-4 auf.

Zudem ist bei diesen sehr subjektiven Ereignissen das angesprochene hohe Verzerrungspotential zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF zu berücksichtigen.

### ***SUE***

Das Auftreten von SUE bis Woche 48 zeigte in seiner Gesamtrate keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,55;1,68]; p=0,8950). Am häufigsten traten SUE in beiden Behandlungsarmen in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Nennenswerte Unterschiede in Bezug auf das Auftreten einzelner SOC oder PT wurden zwischen den Studienarmen nicht beobachtet. Des Weiteren lag für diesen Endpunkt kein Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffektes durch eines der untersuchten Subgruppenmerkmale vor.

### ***UE Grad 3–4 nach DAIDS***

Das Auftreten von UE Grad 3–4 nach DAIDS bis Woche 48 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,83 [0,54, 1,27]; p=0,3964).

### ***Therapieabbrüche aufgrund von UE***

Therapieabbrüche aufgrund von UE bis Woche 48 zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,09 [0,38; 3,11]; p=0,8723). UE, die am häufigsten zu Therapieabbrüchen führten, entstammten den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, sowie „Psychiatrische Erkrankungen“. Nennenswerte Unterschiede in Bezug auf das Auftreten einzelner SOC oder PT wurden auch hier zwischen den Studienarmen nicht beobachtet.

### ***UESI***

Das Auftreten von UESI bis Woche 48 wurde erhoben.

Lediglich bei zwei der untersuchten UESI, bei „Lipidanomalien“ und „Hautausschlag“, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In beiden Fällen war der Anteil der Patienten mit Ereignis in der DRV/COBI/FTC/TAF-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe (RR [95%-KI]: 2,08 [1,06; 4,10]; p=0,0294 bzw. RR [95%-KI]: 2,17 [1,02; 4,63]; p=0,0392).

Eine Analyse nach Schweregrad der UESI ergab, dass es sich bei den Ereignissen in beiden Armen um Grad 1–2 UESI handelte. Grad 3 „Lipidanomalien“ lagen im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm bei 0,9% im Vergleich zu 0,5% in der Kontrollgruppe vor. Es gab keine „Lipidanomalien“ mit Grad 4 in beiden Studienarmen. Bezüglich „Lipidanomalien“ ist zudem zu beachten, dass sich dieses UESI fast ausschließlich aus Ereignissen zusammensetzt, die auf Laborparametern oder anderen Surrogatparametern basieren. Zu „Hautausschlag“ lagen in beiden Studienarmen keine Ereignisse mit Grad 3–4 vor.

Das Auftreten von UESI in den Gruppen „Hepatische Ereignisse“, „Hyperglykämien“, „Ereignisse an Koronararterien“, „Krämpfe“, „Schwere Ereignisse der Haut“, „Okuläre Ereignisse“, „Ereignisse des Pankreas“, „Lipodystrophie“, „Erregungsleitungsstörungen des Herzens“ und „IRIS“ zeigten jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „UESI – Hepatische Ereignisse“ lag ein Beleg

für eine Effektmodifikation in der Subgruppe Geschlecht vor. Dieser ist hier jedoch nicht fazitrelevant.

### ***Renale Endpunkte***

Die Bestimmung der renalen Sicherheit und Verträglichkeit von DRV/COBI/FTC/TAF erfolgte im Rahmen der EMERALD-Studie anhand des Auftretens renaler UE und der Auswertung verschiedener Kernparameter der renalen Funktionsfähigkeit.

#### *Renale UE*

Das Auftreten renaler UE bis Woche 48 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,29 [0,46; 3,59];  $p=0,6270$ ). Des Weiteren lag für diesen Endpunkt kein Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffektes durch ein untersuchtes Subgruppenmerkmal vor.

#### *eGFR<sub>crCG</sub>*

Die eGFR<sub>crCG</sub> war nach 48 Wochen unter DRV/COBI/FTC/TAF niedriger als in der Kontrollgruppe, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen jedoch nicht signifikant (Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: -0,712 ml/min [-2,331; 0,907];  $p=0,3883$ ).

#### *UPCR*

Die Veränderung der UPCR von Baseline bis Woche 48 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: -33,51 mg/g [-45,14; -21,88];  $p<0,0001$ ). Dieser belegt eine signifikante Verringerung der Proteinurie in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Die Proteinurie ist ein UE, dass die Schädigung der Nierenfunktion anzeigt, die beispielsweise als Folge einer Behandlung mit TDF auftreten kann. Durch die Nierenschädigung können Proteine nicht zurückgehalten werden und es kommt zu ihrer ungewollten Ausscheidung über den Harn. Die Verringerung der Proteinurie belegt den Rückgang der renalen Funktionsstörung im Vergleich zur Weiterführung der bisherigen ART. Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung der renalen Funktionsfähigkeit im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm gegenüber der Fortführung der bisherigen Therapie aus bPI + FTC/TDF.

#### *Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio*

Die Veränderung der Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio von Baseline bis Woche 48 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: -3.342  $\mu$ g/g [-4.075; -2.610];  $p<0,0001$ ). Dieser belegt eine signifikante Verringerung der Ausscheidung kleiner Proteine (wie Beta-2-Mikroglobulin) über die renalen Tubuli. Ähnlich wie die Proteinurie zeigt auch die signifikante Verringerung der Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio einen Rückgang der renalen Funktionsstörung im Vergleich zur Fortführung der bisherigen ART an, in diesem Fall bezogen auf die Funktionseinheit der Nierentubuli. Diese signifikante Verminderung im Behandlungsverlauf belegt den Rückgang der renalen Funktionsstörung am Tubulussystem, welcher durch toxische Effekte der vorausgegangene ART bedingt war. Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung der renalen

Funktionsfähigkeit im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm gegenüber der Fortführung der bisherigen Therapie aus bPI + FTC/TDF.

### ***Ossäre Endpunkte***

Neben der renalen Sicherheit wurden in der EMERALD-Studie auch die Auswirkungen der Therapie auf den Knochenmetabolismus untersucht. Hierzu wurden das Auftreten ossärer UE und verschiedene Kernparameter des Knochenmetabolismus analysiert.

#### *Ossäre UE*

Das Auftreten ossärer UE bis Woche 48 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,04 [0,68; 1,61]; p=0,8456).

#### *Knochenmineraldichte der Hüfte: $BMD_{H\ddot{u}fte}$ und $T-Score_{H\ddot{u}fte}$*

Die Veränderung der  $BMD_{H\ddot{u}fte}$  von Baseline bis Woche 48 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: 0,016 g/cm<sup>2</sup> [0,011; 0,021]; p<0,0001). Auch der  $T-Score_{H\ddot{u}fte}$  als normalisiertes Maß der  $BMD_{H\ddot{u}fte}$  zeigte von Baseline bis Woche 48 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: 0,112 [0,075; 0,149]; p<0,0001). Die Werte der  $BMD_{Wirbels\ddot{a}ule}$  und des  $T-Score_{Wirbels\ddot{a}ule}$  weisen eine signifikante Zunahme der Knochendichte in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe auf.

#### *Knochenmineraldichte der Wirbelsäule: $BMD_{Wirbels\ddot{a}ule}$ und $T-Score_{Wirbels\ddot{a}ule}$*

Die Veränderung der  $BMD_{Wirbels\ddot{a}ule}$  von Baseline bis Woche 48 wies einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf (Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: 0,021 g/cm<sup>2</sup> [0,014; 0,028]; p<0,0001). Auch der  $T-Score_{Wirbels\ddot{a}ule}$  als normalisiertes Maß der  $BMD_{Wirbels\ddot{a}ule}$  zeigte von Baseline bis Woche 48 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: 0,189 [0,125; 0,254]; p<0,0001). Die Werte der  $BMD_{H\ddot{u}fte}$  und des  $T-Score_{H\ddot{u}fte}$  weisen eine signifikante Zunahme der Knochendichte in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe auf.

Zusammenfassend zeigte sich anhand der Knochenmineraldichte von Hüfte und Wirbelsäule, dass DRV/COBI/FTC/TAF unerwünschte Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel signifikant verminderte, somit eine Normalisierung der unter HIV-1-Langzeittherapie beeinträchtigten Knochenmineraldichte ermöglicht, was langfristig zu einer Reduktion ossärer unerwünschter Ereignisse führen kann. Diese Verbesserung ist durch die Substitution von TDF durch TAF zu erklären.

### **Subgruppenanalysen**

Die Homogenität der Studieneffekte bezüglich möglicher Effektmofifikatoren wurde in der EMERALD-Studie anhand der Subgruppenmerkmale „Alter“, „Geschlecht“ und „Region“ geprüft. Einzelne Interaktionstests zeigten ein positives Ergebnis und damit eine potenzielle Effektmofifikation in der jeweiligen Subgruppe. Bei eingehender Betrachtung der

Einzelumstände war bei allen diesen Fällen ein Zufallsergebnis und nicht eine tatsächliche Effektmodifikation anzunehmen. Somit ist von einem homogenen Effekt über alle untersuchten Subgruppen auszugehen.

### **Zusammenfassung**

Die Ergebnisse der EMERALD-Studie zeigen, dass der Wechsel der Therapie auf das Ein-Tabletten-Regime DRV/COBI/FTC/TAF in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie gegenüber der Fortführung der bisherigen ART aus bPI + FTC/TDF grundsätzlich vergleichbar ist. Die renale Sicherheit wird durch die Behandlung mit DRV/COBI/FTC/TAF darüber hinaus deutlich verbessert. Zudem zeigt eine Analyse der Adhärenz, als versorgungsrelevanter Endpunkt, dass durch das Ein-Tabletten-Regime die Therapietreue merkbar verbessert werden konnte (Anteil Patienten mit Therapieadhärenz >95%: DRV/COBI/FTC/TAF: 91,6% vs. bPI + FTC/TDF: 85,3%).

## **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*

Ein indirekter Vergleich wurde zur Darstellung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF nicht durchgeführt.

#### **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 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-61: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichstherapie 1>	<Vergleichstherapie 2>	<Vergleichstherapie 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 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-64: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4.3.1.3.1.11.*

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 randomisierte vergleichende Studien zur Darstellung des Zusatznutzens von SYMTUZA® liegen nicht vor.

**4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	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 4-66: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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.

#### 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.11.**

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.

Weitere Untersuchungen zur Darstellung des Zusatznutzens von SYMTUZA® liegen nicht vor.

#### 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 4-68: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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 4.3.1.3.1.11.***

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.*

Mit Hilfe der Informationsbeschaffung, die im Rahmen dieses Dossiers durchgeführt wurde, konnte nur für die Teilpopulation A3 „Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen“ eine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um die EMERALD-Studie, eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-3-Studie im offenen Parallelgruppendesign. Die EMERALD-Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit des Wechsels auf DRV/COBI/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bisherigen individuellen antiretroviralen Therapie aus bPI + FTC/TDF bei erwachsenen, antiretroviral vorbehandelten Patienten mit einer HIV-1-Infektion.

Die im Kontrollarm der EMERALD-Studie angewendete Therapie stellt eine Teilmenge der vom G-BA festgelegten zVT, der individuellen antiretroviralen Therapie, dar. Die Studie ist daher grundsätzlich geeignet, um eine Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zVT bei denjenigen Patienten zu treffen, für die die Therapie aus bPI + FTC/TDF die individuelle antiretrovirale Therapie darstellt.

Da es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) handelt, entspricht die EMERALD-Studie dem Evidenzgrad Ib der Evidenzklassifizierung nach § 5 Nr. 6 der AM-NutzenV. Darüber hinaus weist die EMERALD-Studie sowohl endpunktübergreifend als auch in den meisten patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagesicherheit auf.

Wirksamkeit und Sicherheit von DRV/COBI/FTC/TAF wurden in der EMERALD-Studie anhand der folgenden Endpunkte bestimmt:

- Virologischer Rebound
- Virologische Wirksamkeit
- Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl)
- AIDS-definierende Ereignisse des Stadiums 4
- Mortalität
- UE
- SUE
- UE Grad 3-4 nach DAIDS
- Therapieabbrüche aufgrund UE

- UESI
- Renale Endpunkte
- Ossäre Endpunkte

Bei den genannten Endpunkten handelt es sich patientenrelevante und klinisch relevante Endpunkte (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Aufgrund der Evidenzstufe der Studie, dem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene und der Evidenzlagen zu den patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkten, besitzt die EMERALD-Studie eine hohe Aussagekraft.

Unklar bleibt, ob bei den Patienten in der Studie in der Teilpopulation A3 eine medizinisch notwendige Indikation zur Umstellung auf eine neue Therapie vorlag.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie im Hinblick auf die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF in Teilpopulation A3 des Anwendungsgebietes ausgewertet.

#### **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.*

### ***Teilpopulation A1: Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene***

In dieser Teilpopulation konnten keine relevanten RCT identifiziert werden, die zum Nachweis des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF geeignet sind. Zwar wurde mit der AMBER-Studie eine robuste und aussagekräftige Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von DRV/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen durchgeführt [2], diese kann in der Nutzenbewertung aus formalen Gründen aber nicht herangezogen werden, da der Vergleichsarm der Studie nicht mit der vom G-BA festgelegten zVT übereinstimmt. Unabhängig von der Einschätzung zum Zusatznutzen – und zudem durch die europäische Zulassungsbehörde bestätigt [1] –, ist DRV/COBI/FTC/TAF in der Teilpopulation der antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion dennoch als wirksames und sicheres Arzneimittel anzusehen.

Die Ergebnisse der AMBER-Studie zeigen darüber hinaus die Vorteile, die sich aus der Anwendung der fixen Wirkstoffkombination aus DRV/COBI/FTC/TAF gegenüber der Anwendung der Kombination aus DRV/COBI und FTC/TDF ergeben [2]. Insbesondere zeigten die Patienten im Interventionsarm ein deutlich positiveres renales und ossäres Sicherheitsprofil als die Patienten im Kontrollarm.

Erkennbar wird dies einerseits an den Unterschieden bezüglich verschiedener Kernwerte der renalen Funktionsfähigkeit. So war beispielweise die Veränderung in der renalen Funktionsfähigkeit, gemessen an der UPCR sowie der Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio, nach 48 Wochen bei Patienten im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm statistisch signifikant besser (UPCR: -15,72 mg/g vs. -10,53 mg/g,  $p=0,033$ ; Beta-2Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio: -30,42  $\mu\text{g/g}$  vs. 18,36  $\mu\text{g/g}$ ,  $p>0,001$ ). Des Weiteren wurden mehr renale UE bei Patienten in der Kontrollgruppe (0,6% vs. 2,2%) beobachtet.

Zudem zeigen auch verschiedene Kernwerte der ossären Verträglichkeit bzw. Sicherheit im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm nach 48 Wochen eine deutliche Verbesserung gegenüber dem Kontrollarm. Beispielsweise war der Anteil der Patienten mit einem ossären UE im Kontrollarm höher als im Interventionsarm (10,7% vs. 7,7%). Auch konnten bei 12,5% (Hüfte) bzw. 12,5% (Wirbelsäule) der Patienten im Interventionsarm Verbesserungen der BMD um  $\geq 3\%$  beobachtet werden, während dies im Kontrollarm nur bei 2,4% (Hüfte) bzw. 4,7% (Wirbelsäule) der Patienten der Fall war. Gleichzeitig lag der Anteil der Patienten, deren BMD sich um  $\geq 3\%$  verschlechterte, im Kontrollarm mit 44,7% (Hüfte) bzw. 41,2% (Wirbelsäule) deutlich höher als unter DRV/COBI/FTC/TAF (12,7% [Hüfte] bzw. 27,1% [Wirbelsäule]).

Bei verbesserter renaler und ossärer Sicherheit und Verträglichkeit zeigte sich DRV/COBI/FTC/TAF darüber hinaus nach 48 Wochen als zumindest vergleichbar in Bezug auf die virologische (virologischer Erfolg (RD [95%-KI]): 2,7%-P. [-1,6; 7,1],  $p=0,111$ ) und

immunologische Wirksamkeit (Differenz der mittleren CFB [95%-KI] der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl: 18,48 Zellen/mm<sup>3</sup> [-10,595; 47,550], p=0,213).

Wie bereits beschrieben, entspricht die im Vergleichsarm der AMBER-Studie verwendete Kombination von Wirkstoffen nicht der vorgegebenen zVT zur Ableitung des Zusatznutzens. Aus diesem Grund kann gegenüber dieser zVT der Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion auf Basis der vorhandenen Evidenz nicht belegt werden.

### **Teilpopulation A3: Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene**

Zur Bewertung des Zusatznutzens in der Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion wird die randomisierte, kontrollierte und offene EMERALD- Studie herangezogen. In dieser Studie werden Wirksamkeit und Sicherheit des Wechsels auf DRV/COBI/FTC/TAF mit der Fortführung der bisherigen patientenindividuellen antiretroviralen Therapie bestehend aus bPI + FTC/TDF verglichen.

Somit deckt der Vergleichsarm der Studie die festgelegte zVT für diese Teilpopulation zumindest in Teilen ab. Unklar bleibt, ob bei den Patienten in der Studie eine medizinisch notwendige Indikation zur Umstellung auf eine neue Therapie vorlag.

Die folgende Tabelle 4-69 zeigt in einer Übersicht die Ergebnisse der EMERALD-Studie und das Ausmaß des Zusatznutzens, das sich aus diesen Ergebnissen ableiten lässt. Aus Übersichtlichkeitsgründen wurde die Darstellung der Ergebnisse in der Tabelle für jeden Endpunkt jeweils auf dasjenige Effektmaß reduziert, das zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird (bei binären Endpunkten das RR, bei kontinuierlichen Endpunkten die Differenz der mittleren Veränderungen gegenüber Baseline).

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF

Endpunkt	Effektschätzer [KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Morbidität</b>		
Virologischer Rebound	RR [95%-KI]: <b>1,18 [0,52; 2,66]</b> <b>0,6960</b>	<b>Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt</b>
Virologischer Wirksamkeit (Virologischer Erfolg)	RR [95%-KI]: <b>1,01 [0,98; 1,05]</b> <b>0,3891</b>	
Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4 <sup>+</sup> -T-Zellzahl)	Differenz der mittleren CFB <sup>a</sup> [95%-KI]: <b>13,781 Zellen/mm<sup>3</sup></b> <b>[-4,851; 32,413]</b> <b>0,1470</b>	
AIDS-definierende Ereignisse des Stadiums 4	<i>In beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse beobachtet</i>	

Mortalität		
Mortalität	<i>In beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse beobachtet</i>	<b>Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt</b>
Lebensqualität		
Lebensqualität	<i>Nicht erhoben</i>	<b>Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt</b>
Nebenwirkungen		
UE	RR [95%-KI]: <b>1,00 [0,94; 1,05]</b> <b>0,8810</b>	<b>Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt</b>
SUE	RR [95%-KI]: <b>0,96 [0,55; 1,68]</b> <b>0,8950</b>	
UE Grad 3–4 nach DAIDS	RR [95%-KI]: <b>0,83 [0,54; 1,27]</b> <b>0,3964</b>	
Therapieabbrüche wegen UE	RR [95%-KI]: <b>1,09 [0,38; 3,11]</b> <b>0,8723</b>	
UESI		
Lipidanomalien	RR [95%-KI]: <b>2,08 [1,06; 4,10]</b> <b>0,0294</b>	
Hautausschlag	RR [95%-KI]: <b>2,17 [1,02; 4,63]</b> <b>0,0392</b>	
Hepatische Ereignisse	RR [95%-KI]: <b>0,59 [0,26; 1,36]</b> <b>0,2151</b>	
Hyperglykämien	RR [95%-KI]: <b>2,64 [0,77; 9,01]</b> <b>0,1055</b>	
Ereignisse an Koronararterien	RR [95%-KI]: <b>0,83 [0,30; 2,25]</b> <b>0,7084</b>	
Schwere Ereignisse der Haut	RR [95%-KI]: <b>0,99 [0,25; 3,94]</b> <b>0,9896</b>	
Okuläre Ereignisse	RR [95%-KI]: <b>1,49 [0,30; 7,33]</b> <b>0,6241</b>	
Ereignisse des Pankreas	RR [95%-KI]: <b>1,98 [0,22; 17,67]</b> <b>0,5321</b>	

Lipodystrophie	RR [95%-KI]: <b>0,50 [0,03; 7,90]</b> <b>0,6121</b>	
Erregungsleitungsstörungen des Herzens	<i>In beiden Behandlungsgruppen insgesamt nur ein Ereignis beobachtet</i>	
Krämpfe	<i>In beiden Behandlungsgruppen insgesamt nur ein Ereignis beobachtet</i>	
IRIS	<i>In beiden Behandlungsarmen kein Ereignis beobachtet</i>	
Renale Endpunkte		
Renale UE	RR [95%-KI]: <b>1,29 [0,46; 3,59]</b> <b>0,6270</b>	
eGFR <sub>crCG</sub>	Differenz der mittleren CFB <sup>a</sup> [95%-KI]: <b>-0,712 ml/min [-2,331; 0,907]</b> <b>0,3883</b>	
UPCR	Differenz der mittleren CFB <sup>a</sup> [95%-KI]: <b>-33,51 mg/g [-45,14; -21,88]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio	Differenz der mittleren CFB <sup>a</sup> [95%-KI]: <b>-3.342 µg/g [-4.075; -2.610]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
Ossäre Endpunkte		
Ossäre UE	RR [95%-KI]: <b>1,04 [0,68; 1,61]</b> <b>0,8456</b>	
BMD <sub>Hüfte</sub>	Differenz der mittleren CFB <sup>a</sup> [95%-KI]: <b>0,016 g/cm<sup>2</sup> [0,011; 0,021]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
BMD <sub>Wirbelsäule</sub>	Differenz der mittleren CFB <sup>a</sup> [95%-KI]: <b>0,021 g/cm<sup>2</sup> [0,014; 0,028]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
T-Score <sub>Hüfte</sub>	Differenz der mittleren CFB <sup>a</sup> [95%-KI]: <b>0,112 [0,075; 0,149]</b> <b>&lt;0,0001</b>	

T-Score <sub>Wirbelsäule</sub>	Differenz der mittleren CFB <sup>a</sup> [95%-KI]: <b>0,189 [0,125; 0,254]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
<p><sup>a</sup> basierend auf einer MMRM-Analyse adjustiert nach dem Wert zu Baseline, der Studienvsiste, dem Behandlungsarm, dem Interaktionsterm aus Behandlungsarm und Studienvsiste und den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren als feste Effekte und Patient als zufälligen Effekt. Die Anzahl der Patienten mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Post-Baseline-Wert wurden analysiert.</p> <p>BMD: Knochendichte (engl.: bone mineral density); CFB: Veränderung der Werte vom Auswertungszeitpunkt zur Baseline-Visite (engl.: change from baseline); DAIDS: Divisions of AIDS; eGFR<sub>CrCG</sub>: eGFR erhoben anhand der Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; RR: Risk Ratio; UPCR: Verhältnis von Protein zu Kreatinin im Urin (engl.: urine protein to creatinine ratio)</p> <p>Quelle: Studienbericht und für das Dossier zusätzlich durchgeführte Post-hoc-Analysen</p>		

### Morbidität

Die virologische Wirksamkeit wurde im Rahmen der EMERALD-Studie als Anteil der Patienten mit virologischem Rebound ( $\geq 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml zu beliebigem Zeitpunkt innerhalb der Studiendauer) und als Anteil der Patienten mit virologischem Erfolg bzw. virologischem Versagen (nach FDA-Snapshot-Algorithmus; im Wesentlichen  $< 50$  bzw.  $\geq 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml zum Auswertungszeitpunkt) ausgewertet. In beiden Endpunkten zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Da die obere Grenze des 95%-KI der RD des bestätigten virologischen Rebounds innerhalb der 48-wöchigen Behandlungsperiode die zuvor festgelegte Irrelevanzschwelle von 4,0%-P. nicht überschritt, konnte darüber hinaus die Nichtunterlegenheit von DRV/COBI/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bisherigen Therapie aus bPI + FTC/TDF festgestellt werden.

In Bezug auf die immunologische Wirksamkeit, die anhand der Veränderung der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl ausgewertet wurde, ergaben sich im Untersuchungszeitraum keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. AIDS-definierende Ereignisse des Stadiums 4 traten im Behandlungszeitraum bei keinem der untersuchten Patienten auf.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass bezüglich der Endpunktkategorie Morbidität keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen feststellbar sind. Aus diesem Grund kann ein Zusatznutzen/größerer Schaden in der Endpunktkategorie Morbidität auf Basis der vorhandenen Evidenz nicht belegt werden.

### Mortalität

Im Verlauf der EMERALD-Studie waren bis Woche 48 weder im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm noch im Vergleichsarm Patienten verstorben.

Aus diesem Grund kann ein Zusatznutzen/größerer Schaden in der Endpunktkategorie Mortalität auf Basis der vorhandenen Evidenz nicht belegt werden.

### *Lebensqualität*

Es wurden im Rahmen der EMERALD-Studie keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Auf Basis der vorhandenen Evidenz in der vorliegenden Studie kann ein Zusatznutzen/größerer Schaden in der Endpunktkategorie Lebensqualität nicht belegt werden.

### *Nebenwirkungen*

Trotz des erhöhten Verzerrungspotentials zuungunsten der Intervention für UE ist es bemerkenswert, dass die Gesamtrate der UE im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm niedriger lag als im Kontrollarm. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant. Die in der Studie am häufigsten aufgetretenen UE waren Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Diarrhö und Kopfschmerz. Diarrhö und Kopfschmerz traten im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm signifikant häufiger auf als im Kontrollarm. Es handelte sich hierbei jedoch hauptsächlich um Grad 1-2 UE. Hinsichtlich der UE „Diarrhöen“ vom Grad 3-4 traten im Interventionsarm sogar weniger Ereignisse auf als im Kontrollarm. Zudem handelt es sich bei „Diarrhöen“ und „Kopfschmerz“ um Ereignisse, die sehr stark einer subjektiven Bewertung unterliegen, so dass das oben genannte hohe Verzerrungspotential zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF hier insbesondere zum Tragen kommt.

In Bezug auf das Auftreten von SUE wurden im Rahmen der EMERALD-Studie keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet. Ebenso war auch der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE der Grade 3–4 nach DAIDS in DRV/COBI/FTC/TAF- und Kontrollarm vergleichbar.

Im Rahmen der EMERALD-Studie wurden außerdem eine Reihe UESI ausgewertet. Für die meisten der in dieser Gruppe ausgewerteten UESI ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, lediglich für die UESI „Lipidanomalien“ und „Hautausschlag“ wurden signifikante Unterschiede zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF beobachtet. Es handelte sich hier überwiegend um UESI vom Grad 1-2. Nur in der Gruppe der „Lipidanomalien“ traten auch Ereignisse mit Grad 3 auf. Diese wurden in beiden Studienarmen DRV/COBI/FTC/TAF vs Kontrollarm vergleichbar selten beobachtet.

Das Ein-Tabletten-Regime DRV/COBI/FTC/TAF enthält als NRTI-Sockeltherapie neben FTC das neuartige TAF, wodurch die mit der Anwendung von TDF assoziierten nephrotoxischen Effekte ganz verhindert oder zumindest vermindert werden sollten. Tatsächlich zeigen sich verschiedene Kernparameter der Nierenfunktion wie z.B. die UPCR oder die Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio in der EMERALD-Studie im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm deutlich verbessert gegenüber der Fortführung der bisherigen ART. Neben den Parametern der renalen Verträglichkeit zeigten auch die absolute (BMD) und normalisierte (T-Score) Veränderung der Knochenmineraldichte in Hüfte und Wirbelsäule signifikant verbesserte Werte zu Woche 48 unter DRV/COBI/FTC/TAF als unter der bisherigen ART.

Die Konsistenz der Daten, die im Rahmen der EMERALD- und AMBER-Studien erhoben worden sind, zeigen gerade bei den renalen und ossären Parametern übergreifend im Hinblick auf die Sicherheit und Langzeittoxizität der fixen Wirkstoffkombination DRV/COBI/FTC/TAF in die gleiche Richtung.

Insgesamt zeigt der Vergleich des Wechsels der Therapie auf DRV/COBI/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bisherigen individuellen ART bestehend aus bPI und FTC/TDF einen vergleichbaren medizinischen Nutzen hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Zwar wurden in einigen wenigen Fällen (Diarrhö, Kopfschmerz, Hautausschlag) statistisch signifikante höhere Inzidenzen des jeweiligen UE beobachtet, diese waren allerdings vom milden oder moderatem Ausmaß. Zudem ist die Auswertung gerade dieser UE durch das Design der EMERALD-Studie, wie oben beschreiben, sehr stark zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF verzerrt.

Aus diesem Grund kann ein Zusatznutzen/größerer Schaden in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen auf Basis der vorhandenen Evidenz nicht belegt werden.

### *Fazit*

DRV/COBI/FTC/TAF erweist sich in der EMERALD-Studie als wirksames und sicheres Arzneimittel, dessen patientenrelevanter medizinischer Nutzen für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion mindestens vergleichbar zur Fortführung der bisherigen ART aus bPI + FTC/TDF ist.

Zusammenfassend kann aufgrund der Datenlage der EMERALD-Studie letztlich kein Zusatznutzen im Sinne der Arzneimittelnutzenverordnung von DRV/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion nachgewiesen werden.

Es lässt sich dennoch feststellen, dass die Behandlung mit DRV/COBI/FTC/TAF die renale Sicherheit im Vergleich zur Fortführung der bisherigen ART aus bPI + FTC/TDF deutlich verbessert. Während der Studie traten keine Resistenzen auf, was die hohe Wirksamkeit des PI-haltigen Ein-Tabletten-Regimes bestätigt. Zudem führt die Anwendung von DRV/COBI/FTC/TAF als Ein-Tabletten-Regime zu einer merkbaren Verbesserung der Therapieadhärenz im Vergleich zur freien Kombination der Arzneimittel im Kontrollarm, was besonders im Versorgungsalltag eine bedeutende Rolle spielt. Wie in Abschnitt 3.2.2 des Dokuments beschrieben, ist eine gute Therapieadhärenz essentiell für den langfristigen Therapieerfolg, da bei fehlender Adhärenz die Gefahr von Resistenzentwicklungen besteht. Insofern trägt die Verbesserung der Therapieadhärenz durch das Ein-Tabletten-Regime DRV/COBI/FTC/TAF auch insgesamt zu einer Verbesserung des langfristigen Therapieerfolgs bei.

***Teilpopulationen A2 und A4: Antiretroviral nicht vorbehandelte bzw. vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)***

Es konnten keine relevanten RCT für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF bei HIV-1-infizierten Jugendlichen identifiziert werden. Die Zulassung für Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion wurde auf Basis der bestehenden Evidenz für die einzelnen Wirkstoffe von DRV/COBI/FTC/TAF erteilt. Im Paediatric Investigation Plan (PIP) von DRV/COBI/FTC/TAF werden insgesamt zwei klinische Studien benannt, die in der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Altersgruppe durchgeführt wurden [4]. Die erste Studie GS-US-216-0128 startete im Jahr 2014 mit einem voraussichtlichen Studienende in 2024. Es handelt sich hierbei um eine nicht randomisierte parallele Phase-2/3-Studie, die DRV/COBI mit ATV/COBI in Kombination mit einer Sockeltherapie aus zwei NRTI bei antiretroviral vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zwischen 3 und 18 Jahren vergleicht [5]. Studienstart für die zweite Studie GS-US-311-1269 war im Jahr 2015. Diese ist eine offene RCT, die voraussichtlich im Jahr 2020 beendet wird und FTC/TAF-haltige Regime mit FTC/TDF-haltigen Regimen in virologisch supprimierten Kindern und Jugendlichen vergleicht [6]. Als 3. Kombinationspartner innerhalb der Regime werden DRV/RTV, ATV/RTV, LPV/RTV, EFV/RTV, NVP, RAL oder DTG erfasst. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung lagen für die beiden klinischen Studien des PIP jeweils noch keine Ergebnisse vor [5, 6].

Weitere Studien sind im Hinblick auf die Regelungen der zugrundeliegenden Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 [7], deren erklärtes Ziel die Förderung der Zulassung von Kinderarzneimitteln im Rahmen ethisch vertretbarer und klinisch hochwertiger Forschungsarbeiten ist, nicht zu erwarten. Die genannte Verordnung sieht vor, dass das Ausmaß neuer oder anderer klinischer Studien auf ein Minimum zu reduzieren ist oder, falls die Durchführung klinischer Prüfungen unumgänglich ist, zumindest in der am wenigsten verletzlichen Gruppe (d. h. bei Erwachsenen statt bei Jugendlichen, bei älteren statt bei jüngeren Kindern) vorgenommen wird. Stattdessen sollte – sofern möglich – auf vorhandene Evidenz bspw. aus publizierten Fallberichten oder aus bereits durchgeführten Studien mit anderen Bevölkerungsgruppen zurückgegriffen werden.

Grundsätzlich ist von einer Übertragbarkeit der vorliegenden Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion auszugehen. Bei Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion ist der Verlauf und die Symptomatik der Erkrankung zu den der Erwachsenen sehr ähnlich, weshalb beide anerkannten Klassifikationssysteme der World Health Organization (WHO) und der amerikanischen Gesundheitsbehörde Centers of Disease Control and Prevention (CDC) die Jugendlichen- und Erwachsenen-Populationen zusammenfassen [8]. Auch gleichen sich die Therapieprinzipien von Erwachsenen und Jugendlichen in großen Teilen. Folglich werden Jugendliche häufig in den Leitlinien für Erwachsene erfasst. Des Weiteren unterscheidet sich die durch den G-BA festgelegte zVT für antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion lediglich im Zulassungsstatus von TDF, welches keine Zulassung für Jugendliche hat. Für antiretroviral vorbehandelte Jugendliche und Erwachsene unterscheidet sich die zVT nicht.

Da von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien AMBER und EMERALD ausgegangen wird, gilt das gute Wirkungs- und Sicherheitsprofil von DRV/COBI/FTC/TAF auch für antiretroviral nicht vorbehandelte und vorbehandelte Jugendliche. Bei Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion handelt es sich um eine vulnerable Population, die sich noch psychisch und körperlich im Reifeprozess befindet. Jugendliche, für die PI-haltige Regime die optimale ART darstellen, profitieren besonders von DRV/COBI/FTC/TAF, da das Ein-Tabletten-Regime hilft, die gefühlte Krankheitslast zu senken, eine regelmäßige Einnahme der Medikation zu fördern und dabei sich weniger schädlich als vergleichbare Regime auf die Entwicklung der Nieren und Knochen auswirkt.

Abschließend ist festzuhalten, dass für die Bewertung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF bei Jugendlichen keine über die aus dem Erwachsenen-Bereich identifizierten Studien hinausgehende Evidenz aus RCT vorliegen. Somit ist auch in der Bewertung von DRV/COBI/FTC/TAF bei HIV-1-infizierten Jugendlichen in den Teilpopulationen A2 und A4 zum jetzigen Zeitpunkt kein anderer Zusatznutzen zu erwarten als in den entsprechenden Teilpopulationen bei erwachsenen Patienten mit einer HIV-1-Infektion.

Auf Basis dieser vorhandenen Evidenz kann deshalb gegenüber der zVT der Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF sowohl bei antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen als auch bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion nicht belegt werden.

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation A1: Therapie einer HIV-1-Infektion bei <b>antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen</b> .	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Teilpopulation A2: Therapie einer HIV-1-Infektion bei <b>antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen</b> (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg).	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Teilpopulation A3: Therapie einer HIV-1-Infektion bei <b>antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen</b> .	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Teilpopulation A4: Therapie einer HIV-1-Infektion bei <b>antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen</b> (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg).	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt

#### 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.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>14</sup>, Molenberghs 2010<sup>15</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>16</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>17</sup>) 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

---

<sup>14</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>17</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

*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).*

Kurzbezeichnung	Zitat	Titel
TMC114IFD3013 (EMERALD)	[3, 24, 25]	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

#### 4.7 Referenzliste

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

1. European Medicines Agency (EMA) (2017): CHMP assessment report- Symtuza - International non-proprietary name: darunavir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide - Procedure No. EMEA/H/C/004391/0000 - VERTRAULICH.
2. Janssen-Cilag (2017): AMBER - Clinical Study Report, 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 combination regimen versus a regimen consisting of darunavir/cobicistat fixed dose combination coadministered with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate fixed dose combination in antiretroviral treatment-naïve human immunodeficiency virus type 1 infected subjects - VERTRAULICH.
3. Janssen-Cilag (2017): EMERALD - Clinical Study Report, 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) once-daily single-tablet regimen versus continuing the current regimen consisting of a boosted protease inhibitor (bPI) combined with emtricitabine/tenofovir disoproxil

- fumarate (FTC/TDF) in virologically-suppressed, human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected subjects - VERTRAULICH.
4. European Medicines Agency (EMA) (2016). European Medicines Agency decision P/0123/2016 of 12 May 2016 on the agreement of a paediatric investigation plan and on the granting of a deferral and on the granting of a waiver for darunavir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide (EMA-001825-PIP01-15) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PIP\\_decision/WC500207868.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500207868.pdf). Abgerufen am: 18.07.2017.
  5. Gilead Sciences (2013). NCT02016924. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir or Cobicistat-boosted Darunavir in HIV-1 Infected, Treatment-Experienced, Virologically Suppressed Pediatric Subjects. Stand des Eintrags: 29.08.2017. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02016924?term=NCT02016924&rank=1> Abgerufen am: 14.09.2017.
  6. Gilead Sciences (2014). NCT02285114. Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. Stand des Eintrags: 17.07.2017. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02285114?term=NCT02285114&rank=1> Abgerufen am: 14.09.2017.
  7. European Medicines Agency (EMA) (2006). Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1901/reg\\_2006\\_1901\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf). Abgerufen am: 19.07.2017.
  8. World Health Organization (WHO) (2007). WHO Case Definitions Of HIV For Surveillance And Revised Clinical Staging And Immunological Classification Of HIV-Related Disease In Adults And Children. Verfügbar unter: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>. Abgerufen am: 28.07.2017.
  9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-066 - Wirkstoff DRV/COBI/FTC/TAF (Finale Fassung). VERTRAULICH.
  10. European Medicines Agency (EMA) (2016). Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection (EMA/CPMP/EWP/633/02 Rev. 3). Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/07/WC500209918.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209918.pdf). Abgerufen am: 28.07.2017.
  11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>. Abgerufen am: 28.07.2017.
  12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012). 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 - Rilpivirin. Verfügbar unter: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/40-268-1979/2012-07-05\\_AM-RL-XII\\_Rilpivirin\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1979/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_TrG.pdf).  
Abgerufen am: 04.07.2017.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2014). Recommendations for HIV Prevention with Adults and Adolescents with HIV in the United States. Verfügbar unter: <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/26062>. Abgerufen am: 31.05.2017.
  14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014). 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. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir\\_2014-02-15-D-099\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf). Abgerufen am: 09.06.2017.
  15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03\\_AM-RL-XII\\_Emtricitabin\\_Tenofoviralfenamid\\_D-228\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralfenamid_D-228_TrG.pdf). Abgerufen am: 09.06.2017.
  16. British HIV Association (2016). British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-positive individuals 2016. Verfügbar unter: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Monitoring/2016-BHIVA-Monitoring-Guidelines.pdf>. Abgerufen am: 12.09.2017.
  17. Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ) (2014). Praxisleitfaden HIV-Begleiterkrankungen. Verfügbar unter: <http://docplayer.org/27350644-Dagnae-schriftenreihe-02-praxisleitfaden-hiv-begleiterkrankungen.html>. Abgerufen am: 12.09.2017.
  18. European Medicines Agency (2014). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials (Entwurf). Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/02/WC500160523.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500160523.pdf). Abgerufen am: 29.10.2015.
  19. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (2004). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. Verfügbar unter: [https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen\\_GKV/subgruppen-gutachten.pdf](https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf). Abgerufen am: 29.10.2015.
  20. Gartlehner G, Moore CG (2008): Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*; 24(2):170-7.
  21. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K (2008): Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*; 26(9):753-67.
  22. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG (2009): Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *British Medical Journal*; 338:b1147.
  23. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT (2009): A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*; 62(8):857-64.
  24. Janssen-Cilag (2017): EMERALD - Zusätzliche statistische Analysen.  
VERTRAULICH.

25. Janssen R&D Ireland (2014). 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) once-daily single-tablet regimen versus continuing the current regimen consisting of a boosted protease inhibitor (bPI) combined with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) in virologically-suppressed, human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected subjects. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-003052-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003052-31) Abgerufen am: 22.12.2016.
26. Robert Koch-Institut (RKI) (2016). Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 14. November 2016 / Nr. 45. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/45\\_16.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/45_16.pdf?blob=publicationFile). Abgerufen am: 10.07.2017.
27. Robert Koch-Institut (RKI) (2017). SurvStat@RKI 2.0: Altersverteilung der HIV-Inzidenten 2014-16. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de/>. Abgerufen am: 06.03.2017.
28. Janssen-Cilag (2007). PREZISTA® 800 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
29. Gilead Sciences (2013). Tybost® 150 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 12.09.2017.
30. AbbVie (1996). Norvir® 100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
31. Bristol-Myers-Squibb (2004). REYATAZ® 100 mg / 150 mg / 200 mg / 300 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Dezember 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
32. AbbVie (2001). Kaletra® 200 mg / 50 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2016.
33. Janssen R&D (2017): EMERALD - Statistical Analysis Plan (Week 48 Analysis), EDMS-ERI-137287631. VERTRAULICH.
34. Janssen-Cilag (2017): Eigene Berechnungen für falsch-positive Testungen bei Subgruppenanalysen (Multiplizitätsproblem). Ausdruck beinhaltet das R-Skript und die Berechnungen für Modul 4.
35. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA; 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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>18</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>18</sup> 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**

Tabelle 4-71: Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	Embase 1974 to 2017 August 01	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.08.2017	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis zum Tag der bibliografischen Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [35]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp darunavir/ or exp cobicistat plus darunavir/	3924
2	darunavir*.mp.	5122
3	Prezista.mp.	348
4	Virem.mp.	103
5	Prezcobix.mp.	20
6	(TMC 114 or TMC-114 or TMC114).mp.	311
7	(UIC 94017 or UIC-94017 or UIC94017).mp.	15
8	DRV.mp.	975
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	5599
10	exp cobicistat/	556
11	cobicistat*.mp.	941
12	Tybost.mp.	17
13	(GS 9350 or GS-9350 or GS9350).mp.	58
14	cobi.mp.	196
15	10 or 11 or 12 or 13 or 14	1017
16	exp emtricitabine/	7276
17	emtricitabin*.mp.	10904
18	Emtriva.mp.	472
19	Coviracil.mp.	51
20	Beta L 2',3' dideoxy 5 fluoro 3' thiacytidine.mp.	8
21	FTC.mp.	4167
22	524W91.mp.	18
23	(BW 524W91 or BW-524W91 or BW524W91).mp.	12
24	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	13799
25	exp tenofovir/	14870
26	tenofovir*.mp.	21373
27	(GS 7340 or GS-7340 or GS7340).mp.	91
28	TAF.mp.	1451
29	Vemlidy.mp.	6
30	25 or 26 or 27 or 28 or 29	22638

31	Rezolsta.mp.	9
32	Descovy.mp.	20
33	9 or 31	5599
34	15 or 31	1018
35	24 or 32	13800
36	30 or 32	22638
37	33 and 34 and 35 and 36	298
38	31 and 35 and 36	3
39	32 and 33 and 34	7
40	("D/C/F/TAF" or DCFTAF).mp.	3
41	37 or 38 or 39 or 40	298
42	random:.tw.	1224822
43	placebo:.mp.	402391
44	double-blind:.tw.	181301
45	42 or 43 or 44	1465925
46	41 and 45	59

Tabelle 4-72: Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in Medline

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.08.2017	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis zum Tag der bibliografischen Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [35]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Darunavir/	719
2	darunavir*.mp.	1304
3	Prezista.mp.	17
4	Virem.mp.	85
5	Prezcobix.mp.	0
6	(TMC 114 or TMC-114 or TMC114).mp.	105
7	(UIC 94017 or UIC-94017 or UIC94017).mp.	5
8	DRV.mp.	510
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	1603
10	exp Cobicistat/	114
11	cobicistat*.mp.	265
12	Tybost.mp.	1
13	(GS 9350 or GS-9350 or GS9350).mp.	12
14	cobi.mp.	97
15	10 or 11 or 12 or 13 or 14	299
16	exp Emtricitabine/	1157
17	emtricitabin*.mp.	2261
18	Emtriva.mp.	16
19	Coviracil.mp.	8
20	Beta L 2',3' dideoxy 5 fluoro 3' thiacytidine.mp.	8
21	FTC.mp.	2591
22	524W91.mp.	4
23	(BW 524W91 or BW-524W91 or BW524W91).mp.	2
24	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	4169
25	exp tenofovir/ or tenofovir.mp.	5776
26	(GS 7340 or GS-7340 or GS7340).mp.	70
27	TAF.mp.	1073
28	Vemlidy.mp.	3
29	25 or 26 or 27 or 28	6777
30	Rezolsta.mp.	2
31	Descovy.mp.	6

32	9 or 30	1603
33	15 or 30	299
34	24 or 31	4170
35	29 or 31	6778
36	32 and 33 and 34 and 35	20
37	30 and 34 and 35	0
38	31 and 32 and 33	1
39	("D/C/F/TAF" or DCFTAF).mp.	1
40	36 or 37 or 38 or 39	20
41	randomized controlled trial.pt.	470751
42	randomized.mp.	734611
43	placebo.mp.	195347
44	41 or 42 or 43	791934
45	40 and 44	7

Tabelle 4-73: Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Library	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	02.08.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Klinische Studien [Trials] am Ende der Suchstrategie	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	MeSH descriptor: [Darunavir] explode all trees	105
#2	Darunavir*	377
#3	Prezista	12
#4	Virem	1
#5	Prezcobix	0
#6	TMC 114 or TMC-114 or TMC114	45
#7	UIC 94017 or UIC-94017 or UIC94017	0
#8	DRV	178
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	416
#10	MeSH descriptor: [Cobicistat] explode all trees	29
#11	Cobicistat*	161
#12	Tybost	0
#13	GS 9350 or GS-9350 or GS9350	2
#14	cobi	53
#15	#10 or #11 or #12 or #13 or #14	170
#16	MeSH descriptor: [Emtricitabine] explode all trees	230

#17	emtricitabin*	1063
#18	Emtriva	4
#19	Coviracil	1
#20	Beta L 2',3' dideoxy 5 fluoro 3' thiacytidin*	1
#21	FTC	576
#22	524W91	0
#23	BW 524W91 or BW-524W91 or BW524W91	0
#24	#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23	1221
#25	MeSH descriptor: [Tenofovir] explode all trees	404
#26	tenofovir*	1757
#27	GS 7340 or GS-7340 or GS7340	2
#28	TAF	180
#29	Vemlidy	0
#30	#25 or #26 or #27 or #28 or #29	1858
#31	Rezolsta	2
#32	Descovy	1
#33	#9 or #31	416
#34	#15 or #31	170
#35	#24 or #32	1221
#36	#30 or #32	1858
#37	#33 and #34 and #35 and #36	28
#38	#31 and #35 and #36	0
#39	#32 and #33 and #34	0
#40	("D/C/F/TAF") or DCFTAF	2
#41	#37 or #38 or #39 or #40	28
#42	#41 in Trials	28

**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](http://www.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:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Tabelle 4-74: Dokumentation der Recherche in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a> ; Expert Search
<b>Datum der Suche</b>	07.08.2016
<b>Suchstrategie</b>	("tenofovir alafenamide" OR TAF OR "GS 7340" OR GS-7340 OR GS7340 OR Descovy) AND (darunavir OR Prezista OR Virem OR Prezcobix OR "TMC 114" OR TMC-114 OR TMC114 OR "UIC 94017" OR UIC-94017 OR UIC94017 OR DRV OR Rezolsta) AND (Cobicistat OR Cobi OR Tybost OR "GS 9350" OR GS-9350 OR GS9350 OR Rezolsta) AND (Emtricitabine OR Emtriva OR Coviracil OR "Beta L 2',3' dideoxy 5 fluoro 3' thiacytidine" OR FTC OR 524W91 OR "BW 524W91" OR BW-524W91 or BW524W91 OR Descovy)
<b>Treffer</b>	25

Tabelle 4-75: Dokumentation der Recherche in EU-CTR

<b>Studienregister</b>	EU clinical trial register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.08.2017
<b>Suchstrategie</b>	"tenofovir alafenamide" OR TAF OR GS-7340 OR Descovy
<b>Treffer</b>	43

Tabelle 4-76: Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.08.2017
<b>Suchstrategie</b>	Intervention: tenofovir alafenamide OR TAF OR GS-7340 OR Descovy  AND  Condition: acquired immunodeficiency syndrome OR hiv infection
<b>Treffer</b>	140 Treffer für 73 Studien gefunden

Tabelle 4-77: Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund

<b>Studienregister</b>	PharmBund.net
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.08.2017
<b>Suchstrategie</b>	<p>Suche nach: <input type="text" value="tenofovir alafenamid?"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="tenofovir alafenamid?"/> in <input type="text" value="Textfelder"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="GS-7340"/> in <input type="text" value="Product name/code"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="GS-7340"/> in <input type="text" value="Textfelder"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="Descovy"/> in <input type="text" value="Textfelder"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="TAF"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="?TAF?"/> in <input type="text" value="Textfelder"/></p> <p><input type="text" value="UND"/> <input type="text" value="HIV"/> in <input type="text" value="Medical condition"/></p> <p>(((((ASUINN="tenofovir alafenamid"? OR ASUSUPPCODE="tenofovir alafena-mid"? OR ASUODESCNAME="tenofovir alafenamid"? ) OR FT=tenofovir alafena-mid? ) OR (MEDPROD:MPCODE="GS-7340"? OR MEDPROD:MPNAME="GS-7340"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="GS-7340"?)) OR FT=GS-7340? ) OR FT=Descovy? ) OR (ASUINN="TAF"? OR ASUSUPPCODE="TAF"? OR ASUODESCNAME="TAF"?)) OR FT=?TAF? ) AND (GIMEDCOND=HIV? OR GIMEDCONDLAY=HIV? )</p>
<b>Treffer</b>	18

**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

Tabelle 4-78: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Titel	Ausschlussgrund
1	Broekhuizen H, M.J IJ, Hauber AB, Groothuis-Oudshoorn CGM (2017): Weighing Clinical Evidence Using Patient Preferences: An Application of Probabilistic Multi-Criteria Decision Analysis. <i>PharmacoEconomics</i> ; 35(3):259-69.	A2
2	Mills A, Crofoot G, McDonald C, Shalit P, Flamm JA, Gathe J, et al. (2015): Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in the first protease inhibitor-based single-tablet regimen for initial HIV-1 therapy: A randomized phase 2 study. <i>Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes</i> ; 69(4):439-45.	A3
3	Putcharoen O, Do T, Avihingsanon A, Ruxrungtham K (2015): Rationale and clinical utility of the darunavir-cobicistat combination in the treatment of HIV/AIDS. <i>Drug Design, Development and Therapy</i> ; 9:5763-9.	A7
A2	Intervention nicht wie definiert	
A3	zVT nicht wie definiert	
A7	keine Publikation von Primärdaten	

#### 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 4-79: Suche nach RCT in Studienregistern – Liste der ausgeschlossenen Studien

Nr.	Titel	Identifizier	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>			
1	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Crossover Study to Assess the Bioequivalence of Darunavir 800 mg, Emtricitabine 200 mg, and Tenofovir Alafenamide 10 mg, in the Presence of Cobicistat 150 mg, Administered as Either a Fixed-Dose Combination Tablet or as Separate Agents in Healthy Subjects	NCT02578550	A1
2	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) Once-daily Single-tablet Regimen Versus Continuing the Current Regimen Consisting of a Boosted Protease Inhibitor (bPI) Combined With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) in Virologically-suppressed, Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected Subjects	NCT02269917	A7
3	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 Combination Regimen Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat Fixed Dose Combination Coadministered With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed Dose Combination in Antiretroviral Treatment-naïve Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected Subjects	NCT02431247	A3
4	A Single-dose, Open-label, Randomized, Crossover Study to Assess the Impact of Food on the Pharmacokinetics of Darunavir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide Administered as a Fixed-dose Combination Tablet, and the Relative Bioavailability	NCT02475135	A7, A4
5	A Single-dose, Open-label, Randomized, Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of the Fixed-dose Combination Tablet Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Administered Orally as a Whole Tablet, as a Split Tablet, and as Crushed Tablet in Healthy Subjects	NCT02984852	A1

6	A Phase 3, Single-arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Once Daily Fixed-dose Combination (FDC) Regimen in Newly Diagnosed, Antiretroviral Treatment-naïve Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected Subjects Receiving Care in a Test and Treat Model of Care	NCT03227861	A5
7	A 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	NCT01968551	A2
8	A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Cobicistat-boosted Darunavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed Dose Combination in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naïve Adults	NCT01565850	A3
9	Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir DF/Emtricitabine With Darunavir in Treatment-experienced Patients: Quality Control Monitoring of a Treatment Simplification Strategy	NCT02199613	A2
10	Phase III Multicenter Randomized Trial Evaluating in Patients at the Time of the Primary HIV-1 Infection, the Impact on the Viral Reservoir of a Combination Including Tenofovir/Emtricitabine and Dolutegravir or Tenofovir/Emtricitabine and Darunavir/Cobicistat	NCT02987530	A7, A4
11	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	NCT02603107	A2
12	An Open Label Trial of STRIBILD™ (Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil Fumarate) for ARV-naïve HIV-2 Infected Adults in Dakar, Senegal	NCT02180438	A1
13	A Study to Assess the Acceptability/Swallowability of DRV-containing FDC Tablets in HIV-1 Infected Adolescents, Using Matching Placebo Tablets	NCT02993237	A3
14	Changes in Insulin Resistance in Healthy Volunteers on STRIBILD® Medication - A Controlled, Mono Center, Three-arm, Randomized Phase I Study.	NCT02203461	A1
15	Cost-effectiveness of Different Antiretroviral Treatment in Patients HIV Naïve. Randomized Clinical, Not Masked, Trial Comparing DRVr3TC, ABC3TC (Kivexa) RPV, or EVG COBI FTC TDF (Stribild) for 48 Weeks	NCT02470650	A2

16	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	NCT02605954	A2
16	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	NCT02605954	A2
17	A Phase 3b Randomized, Open-Label Study to Evaluate Switching From Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor (PI + RTV) Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) to the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single-Tablet Regimen (EVG/COBI/FTC/TDF) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Patients	NCT01475838	A2
18	A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	NCT01497899	A2
19	A Phase 3 Open-label Safety Study of Cobicistat-containing Highly Active Antiretroviral Regimens in HIV-1 Infected Patients With Mild to Moderate Renal Impairment	NCT01363011	A2
20	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/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Subjects Aged ≥ 60 Years	NCT02616783	A2
21	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	NCT02469246	A7
22	A Phase 3b, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Cobicistat-boosted Darunavir Plus Two Fully Active Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve and -Experienced Adults With No Darunavir Resistance-associated Mutations	NCT01440569	A5

23	Randomized Clinical Trial to Evaluate the Interest of a Down-scaled Treatment Strategy Using Dual Therapy (Nucleoside Analogs) in HIV Infected Patients Already Being Treated Using Triple Therapy, Who Present With a Successful Virological Control and for Which the HIV Reservoir is Low to Moderate	NCT02302547	A7, A2
24	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study	NCT00537966	A5
25	Potential Pharmacokinetic Interaction of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Antiretroviral Agents as Fixed-dose Combinations and Riociguat in HIV Patients	NCT02556268	A7, A5
<b>EU-CTR</b>			
26	Switching to Tenofovir Alafenamide Fumarate or ABACavir in patients with Tenofovir Disoproxil Fumarate associated eGFR decline. A randomized clinical trial.	2015-005045-31	A7
27	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	2013-002830-19	A2
28	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 Regimen	2015-001339-19	A7
29	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	2013-005138-39	A7
30	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-Negative, Chronic Hepatitis B.	2013-000626-63	A1
31	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 Positive, Chronic Hepatitis B	2013-000636-10	A1
32	A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) in Adolescents with Chronic Hepatitis B Virus Infection	2016-000785-37	A1
33	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 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	2015-003988-10	A2

34	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	2013-000516-25	A2
35	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	2013-000102-37	A2
36	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	2012-004458-27	A2
37	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex with Men and Are At Risk of HIV-1 Infection	2016-001399-31	A1
38	Suppressed on Regimens containing ABC/3TC	2015-000871-28	A7
39	Safety of tenofovir alafenamide (TAF) in patients with a history of tubulopathy on tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	2016-003345-29	A7
40	Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF) effect on residual intrathecal immune activation	2015-004427-31	A7
41	Antiretroviral Treatment-Naïve Adolescents and Virologically Suppressed Children.	2013-002780-26	A2
42	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	2012-005114-20	A7, A2
43	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, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	2015-004024-54	A2
44	Alafenamide (GS-9883/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents and Children	2016-002345-39	A2
45	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	2015-002711-15	A2

46	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/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Subjects Aged $\geq 60$ Years	2015-002712-32	A2
47	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	2015-004011-20	A2
48	Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF)	2014-004545-27	A2
49	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	2015-002713-30	A2
50	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 combination regimen versus a regimen consisting of darunavir/cobicistat fixed dose combination coadministered with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate fixed dose combination in antiretroviral treatment-naïve human immunodeficiency virus type 1 infected subjects	2015-000754-38	A2, A7
51	Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Subjects	2014-004779-21	A2
52	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	2015-002710-74	A2
53	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	2015-004025-14	A2
54	Tenofovir DP concentrations in seminal cells and semen quality in HIV-1 infected patients receiving a TAF containing regimen	2016-001371-69	A4, A6
55	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregnant women (PANNA)	2008-006158-16	A1

56	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	2015-000360-34	A2
57	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD to Tenofovir Alafenamide (TAF) 25mg QD in Subjects with Chronic Hepatitis B who are Virologically Suppressed	2016-003632-20	A1
58	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) once-daily single-tablet regimen versus continuing the current regimen consisting of a boosted protease inhibitor (bPI) combined with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) in virologically-suppressed, human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected subjects.	2014-003052-31	A7
59	A phase IV open- label, randomized and pilot clinical trial, designed to evaluate the potential neurotoxicity of dolutegravir/lamivudine/abacavir in neurosymptomatic HIV patients and their reversibility after switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide	2016-004646-29	A2
60	Randomized, open-label and multicentric trial evaluating the non-inferiority of antiretroviral treatment taken 4 consecutive days per week versus continuous therapy 7/7 days per week in HIV-1 infected patients with controlled viral load under antiretroviral therapy	2017-000040-17	A7
61	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	2014-002673-11	A2
62	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START)	2008-006439-12	A2
63	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 Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Women	2012-003708-11	A2
64	A randomised study of interferon-free treatment for recently acquired hepatitis C in people who inject drugs and people with HIV coinfection.	2015-004243-39	A2
65	Phase 4 clinical trial, randomized to evaluate the effect on immune recovery of triple antiretroviral maintenance therapy (elvitegravir / cobicistat 150/150 mg + tenofovir + emtricitabine alapenamid 10 mg 200 mg) versus simplification of combination therapy (dolutegravir + lamivudine or darunavir / Cobicistat + lamivudine) in HIV-infected patients with sustained undetectable viremia.	2016-005226-11	A2
66	SUBTITLE: Amendment to Include Switches From Additional Antiretroviral Regimens.	2014-005550-18	A7, A2

67	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINA+ COBICISTAT + ELVITEGRAVIR (STRIBILD®). A PROSPECTIVE RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY.	2014-001193-34	A2
68	A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) 100 mg Once Daily Versus Darunavir 800 mg Once Daily plus Ritonavir 100 mg Once Daily, Each in Combination with TRUVADA™ or EPZICOM™/KIVEXA™, in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects	2014-001127-69	A2
<b>WHO ICTRP</b>			
69	High dose AMBISOME on a fluconazole backbone for cryptococcal meningitis induction therapy in sub-Saharan Africa: a Phase 3 randomised controlled non-Inferiority trial	ISRCTN72509687	A1
70	A phase IV open- label, randomized and pilot clinical trial, designed to evaluate the potential neurotoxicity of dolutegravir/lamivudine/abacavir in neurosymptomatic HIV patients and their reversibility after switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide - DREAM	2016-004646-29	A2
71	Effects of Ledipasvir/Sofosbuvir Treatment on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF) in Patients With HIV.	NCT03126370	A2, A4, A7
72	The Effect of Rifampicin on the Plasma Pharmacokinetics of Emtricitabine (FTC) and Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF) and Intracellular Tenofovir-diphosphate (TFV-DP) and FTC-triphosphate (FTC-TP)	NCT03186482	A7, A4
73	Prospective Cohort Study to Assess the Safety and Efficacy of Replacing Tenofovir Disoproxil Fumarate by Tenofovir Alafenamide in HIV/HBV-coinfected Patients With Mild or Moderate Renal Dysfunction	NCT03115736	A1
74	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching From a Regimen of Dolutegravir and Either Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide or Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/ Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Subjects Who Are Virologically Suppressed	NCT03110380	A2
75	A Phase IV, Open-label, Randomised, Pilot Clinical Trial Designed to Evaluate the Potential Neurotoxicity of Dolutegravir/Lamivudine/Abacavir in Neurosymptomatic HIV Patients and Its Reversibility After Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. DREAM Study	NCT03067285	A2

76	Phase III Study of the Virologic Efficacy and Safety of Dolutegravir-Containing Versus Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy Regimens in HIV-1-Infected Pregnant Women and Their Infants	NCT03048422	A1, A2
77	Intensified household contact tracing, prevention and treatment support versus enhanced standard of care for index tuberculosis cases in South Africa: a cluster-randomised trial	ISRCTN16006202	A1
78	A Study to Assess the Acceptability/Swallowability of DRV-containing FDC Tablets in HIV-1 Infected Adolescents, Using Matching Placebo Tablets	NCT02993237	A3
79	Safety of tenofovir alafenamide (TAF) in patients with a history of tubulopathy on tenofovir disoproxil fumarate (TDF) - FANCONI-TAF (FANTA) study	2016-003345-29	A7
80	Switching to Tenofovir Alafenamide Fumarate or Abacavir in Patients With Tenofovir Disoproxil Fumarate Associated eGFR Decline. A Randomized Trial.	NCT02957864	A7
81	A 96-week Randomised, Phase 3 Non-inferiority Study of DTG + TAF + FTC Compared With DTG + TDF + FTC and EFV + TDF+FTC in Patients Infected With HIV-1 Starting First-line Antiretroviral Therapy	NCT03122262	A2
82	Comparing a new point-of-care whole blood viral load test (SAMBA II HIV-1 Whole Blood Semi-Q) to a gold standard test in HIV positive patients in the UK, Ukraine and Africa: A diagnostic accuracy study	ISRCTN12803987	A2, A4
83	Exploratory Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Oral F/TAF for the Prevention of HIV Acquisition	NCT02904369	A4
84	Tenofovir DP concentrations in seminal cells and semen quality in HIV-1 infected patients receiving a TAF containing regimen	2016-001371-69	A4, A6
85	Effect of Antiretroviral Treatment Initiated During Acute HIV-1 Infection on Measures of HIV-1 Persistence and on HIV-1-Specific Immune Responses	NCT02859558	A7
86	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex With Men and Are At Risk of HIV-1 Infection	NCT02842086	A1
87	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents and Children	2016-002345-39- Outside-EU/	A2
88	Evaluating the impact of the Xpert (Registered Trademark) HIV-1 QUAL test in HIV-exposed infants in Myanmar and Papua New Guinea: A multinational multi-centre cluster-randomised controlled stepped-wedge intervention trial.	ACTRN12616000734 460	A1, A4, A7

89	Modulating the Impact of Critical Events in Early HIV Infection: Effect of ART Initiation and Alcohol Use	NCT02744040	A7
90	Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF) effect on residual intrathecal immune activation	2015-004427-31	A7
91	A Phase 3, Randomized, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching to a Fixed Dose Combination (FDC) of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) From Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF), Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (E/C/F/TDF) or Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (ATV+RTV+FTC/TDF) in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women	NCT02652624	A2
92	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	NCT02603107	A2
93	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 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	NCT02607956	A2
94	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	NCT02603120	A2
95	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, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	NCT02607930	A2
96	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	NCT02600819	A2
97	Evaluation of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (ECF/TAF) Switch Followed by Ledipasvir-Sofosbuvir Antiviral HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection: A CIHR Canadian HIV Trials Network-Gilead Pilot Trial Proposal	NCT02660905	A1

98	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	2015-002710-74	A2
99	Safety and Efficacy of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Part of Salvage Antiretroviral Regimens in Patients With Uncontrolled Viremia and Drug-Resistant HIV Infection	NCT02556333	A1
100	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	2015-002711-15	A2
101	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/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Subjects Aged = 60 Years	2015-002712-32	A2
102	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	NCT02469246	A7
103	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 Combination Regimen Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat Fixed Dose Combination Coadministered With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed Dose Combination in Antiretroviral Treatment-naïve Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected Subjects	NCT02431247	A2, A7
104	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 - DUALIS	2015-000360-34	A2
105	A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of GS-9883 + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	NCT02397694	A2

106	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	NCT02345226	A2
107	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)	NCT02345252	A2
108	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 Regimen	NCT02285114	A7, A2
109	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	NCT02276612	A2
110	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) once-daily single-tablet regimen versus continuing the current regimen consisting of a boosted protease inhibitor (bPI) combined with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) in virologically-suppressed, human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected subjects.	2014-003052-31	A7
111	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. - Strib-Pep	2014-001193-34	A1
112	Targeting Enhanced Adherence to Medication: A Pilot Study in Adolescents and Young Adults With Human Immunodeficiency Virus (HIV)	NCT02119390	A6
113	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	2013-005138-39	A7
114	A Phase 3b Open-label Study of the Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults	NCT02071082	A2
115	Comprehensive HIV Prevention Package for MSM in Southern Africa: Pilot Study	NCT02043015	A2, A5, A7
116	Efficacy of peer education on HIV-related high risk behaviors among girls from dysfunctional family - Efficacy of peer education on HIV-related high risk behaviors	IRCT201311124076N13	A2

117	A 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	NCT01968551	A2
118	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	2013-002830-19	A2
119	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children	NCT01854775	A2
120	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	NCT01818596	A2
121	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching From a TDF-containing Combination Regimens to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-suppressed, HIV-1 Positive Subjects	NCT01815736	A2
122	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	NCT01797445	A2
123	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	NCT01780506	A2
124	A cluster randomized controlled trial of promoting antiretroviral therapy to reduce mortality and HIV incidence among drug users at methadone maintenance treatment clinics	ChiCTR-TRC-13003166	A1
125	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 Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Women	NCT01705574	A2

126	A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Cobicistat-boosted Darunavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed Dose Combination in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults	NCT01565850	A3
127	A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV 1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults	NCT01497899	A2
128	Reduction of Early Mortality among HIV-infected Subjects sTarting AntiRetroviral Therapy (REMSTART) in Zambia and Tanzania with CD4 count	ISRCTN20410413	A2
129	Cluster randomised controlled trial of dried blood spot testing in UK prisons	ISRCTN05628482	A1, A2
130	A phase I, double-blind, randomised, placebo-controlled trial to assess the safety and feasibility of administering plasmid DNA carrying multiple HIV-1 genes together with dermal electroporation	ISRCTN60284968	A1, A2, A4
131	Evaluation of information resources developed for 'human immunodeficiency virus (HIV) testing in tuberculosis (TB) clinics': a cluster randomised controlled step-wedged study	ISRCTN60619753	A1
132	The Regai Dzive Shiri Project: a cluster randomised controlled trial to determine the effectiveness of a multi-component community-based human immunodeficiency virus (HIV) prevention intervention for rural youths in Zimbabwe	ISRCTN70775692	A1
133	Randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of trimethoprim-sulfamethoxazole as prophylaxis for opportunistic infections in human immunodeficiency virus (HIV)-infected post-natal Zambian women	ISRCTN65670698	A1, A2
134	A phase I/II trial to assess the safety and immunogenicity of a plasmid DNA-MVA prime boost HIV-1 vaccine candidate among volunteers in Dar es Salaam, Tanzania	ISRCTN90053831	A1, A2
135	HIVIS 01: A phase I trial to assess the safety of different modes of administering plasmid DNA with HIV genes env, rev, gag, and RT, with Amendment 3, HIVIS 02: Assessment of the safety and immunogenicity of administering modified vaccinia Ankara (MVA), carrying HIV-1 genes env, gag, and pol in subjects who have previously received plasmid DNA with analogous HIV-1 genes in HIVIS 01	ISRCTN32604572	A2
136	Workplace AIDS prevention - a randomised controlled trial of community engagement by employees of motor dealers	ISRCTN55976458	A1

137	A cluster randomised controlled trial of an educational and organisational intervention to expand antiretroviral treatment access in public-sector primary care clinics in South Africa: the STRETCH (Streamlining Tasks and Roles to Expand Treatment and Care for HIV) trial	ISRCTN46836853	A2
138	Optimizing Strategies for Universal HIV Testing (The USHER Trial)	NCT00502944	A1
139	The Effect of Prophylactic Micronutrient Supplementation of Morbidity and Growth in HIV-infected and HIV-uninfected Children in South Africa	NCT00133419	A1
140	Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral and Related Drugs During Pregnancy and Postpartum	NCT00042289	A4
141	A Phase 1/2, Randomized, Double-Blind, Active Controlled, Dose Escalation Study of the Safety, Tolerance, Pharmacokinetic, and Antiviral Activity of GS-7340-02 in Antiretroviral-Naive Patients Who Are Chronically Infected With HIV-1	NCT00036634	A2
<b>PharmNet.Bund</b>			
142	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex with Men and Are At Risk of HIV-1 Infection	2016-001399-31	A1
143	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	2015-004011-20	A2
144	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	2015-002713-30	A2
145	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	2015-002711-15	A2
146	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, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	2015-004024-54	A2
147	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	2015-004025-14	A2

148	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)	2014-004545-27	A2
149	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	2015-002710-74	A2
150	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	2015-000871-28	A7
151	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	2015-000360-34	A2
152	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	2014-004779-21	A2
153	A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) 100 mg Once Daily Versus Darunavir 800 mg Once Daily plus Ritonavir 100 mg Once Daily, Each in Combination with TRUVADA(TM) or EPZICOM(TM)/KIVEXA(TM), in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects	2014-001127-69	A2
154	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	2013-002830-19	A2
155	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	2013-000516-25	A2
156	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	2013-000102-37	A2

157	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	2012-004458-27	A2
158	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	2012-005114-20	A7, A2
159	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANTiretroviral agents in HIV-infected pregNAnt women (PANNA)	2008-006158-16	A1

**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 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-80 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 4-80 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TMC114IFD3013 (EMERALD)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-3-Studie im offenen Parallelgruppendesign, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des Wechsels auf DRV/COBI/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bisherigen antiretroviralen Therapie aus bPI + FTC/TDF bei erwachsenen, antiretroviral vorbehandelten Patienten mit einer HIV-1-Infektion als Nichtunterlegenheitsstudie.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 2:1) stratifiziert nach bPI <b>Verblindung:</b> offen <b>Design:</b> zweiarstig, parallel, aktiv-kontrolliert, <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch Phase: Phase-3-Studie.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Originalprotokoll: 22. August 2014  <i>Änderung 1 (25. September 2014)</i>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernung des Namens PLATO aus dem Studienprotokoll auf Grund der Verwendung des Namens in einer anderen Studie</li> <li>• Korrektur, dass Urin anstelle von Blut gesammelt werden soll um daraus renale Biomarker zu bestimmen</li> <li>• Klärung, dass Studienmedikamente nicht umverpackt werden</li> </ul> <i>Änderung 2 (12. Dezember 2014)</i>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach Rückmeldung der Zulassungsbehörde zum Entwicklungsplan für DRV/COBI/FTC/TAF entwickelte der Sponsor eine separate Studie zum Nachweis der Wirksamkeit von DRV/COBI/FTC/TAF antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten mit einer HIV-1-Infektion und änderte die vorliegende Studie in eine 48-wöchige Studie zum Nachweis der Sicherheit und Verträglichkeit von DRV/COBI/FTC/TAF um. Somit verringerte sich die Fallzahl auf ca. 420, mit einer 2:1 Randomisierung auf die beiden Studienarme</li> <li>• Das Zeitfenster für eine wiederholte Messung der Viruslast wurde auf Anraten der Zulassungsbehörde von 3-6 Wochen nach Bestätigung einer Viruslast <math>\geq 50</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml auf 2-4 Wochen verringert, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu minimieren</li> <li>• Nach der Visite zu Woche 48 wird allen Studienteilnehmern die Möglichkeit gegeben, die fixe Wirkstoffkombination DRV/COBI/FTC/TAF im Rahmen einer Verlängerungsphase der klinischen Studie (bis Woche 96) zu erhalten, bis diese in dem jeweiligen Herkunftsland kommerziell erhältlich oder durch andere Quellen verfügbar ist oder der Sponsor die klinische Entwicklung einstellt</li> <li>• Knochenuntersuchungen (inklusive ossären Biomarkern und Knochendichtemessung mittels DXA) werden in einer Substudie durchgeführt, in der nur ein Teil der Patienten teilnimmt (ca. 100-150 Patienten, unabhängig vom Studienarm)</li> <li>• Modifizierung der Prozedur zur Entnahme der Pharmakokinetik-Proben</li> </ul> <p><i>Änderung 3 (06. März 2015)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgrund der Rückmeldung der Zulassungsbehörde zum Entwicklungsplan für DRV/COBI/FTC/TAF änderte der Sponsor den primären Endpunkt in einen Endpunkt zur Messung der Wirksamkeit (virologischer Rebound), um die Wirksamkeit von DRV/COBI/FTC/TAF und der Weiterführung der Therapie mit einem bPI bei virologisch supprimierten Patienten mit HIV-Infektion zu vergleichen. Dies führte zu einer Erhöhung der Fallzahl auf 600 Patienten in der Hauptstudie und auf 150 Patienten in der Nebenstudie.</li> <li>• Der Übersicht halber wurden Zeichen oder Symptome der posterioren Uveitis und besondere Anweisungen für die Prüfer umformuliert</li> <li>• Weitere Medikamente als Begleitmedikation wurden ausgeschlossen (siehe Tabelle 4-81):</li> <li>• Aktualisierung der DAIDS-Tabelle</li> <li>• Die Liste der zu erwarteten Ereignisse wurde ergänzt</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Änderung 4 (29. Mai 2015)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Literaturrecherche ergab, dass virologische Reboundraten bei virologisch supprimierten Patienten mit HIV-Infektion, die eine PI-basierte Therapie erhielten, zwischen 1,5% und 5% lagen. Patienten mit nachgewiesenem früheren virologischen Versagen wurde erlaubt an der Studie teilzunehmen. Aufgrund dessen wurde die angenommene virologische Rebound-Rate zur Bestimmung der Teilnehmerzahl entsprechend von 2% auf 4% angepasst. Um eine ausreichende Teststärke (Power) von 89% bei einer erwarteten Reboundrate von 4% zu erhalten, wurde die Fallzahl auf etwa 1.100 Personen und die Fallzahl für die Knochenuntersuchungen im Rahmen der Substudie auf 300 angehoben. Patienten, deren Viruslast zu Baseline höher als <math>\geq 50</math> HIV-1-RNA- Kopien/ml war, wurden neben den schweren Protokollverletzern in der Per-Protokoll-Population für die Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen, da die Studie darauf abzielte, die bereits unterdrückte Viruslast unter der Nachweisgrenze zu halten.</li> <li>• Weitere Protokollveränderungen wurden zur Verdeutlichung und Optimierung der Auswertungen vorgenommen</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><i>Einschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor Beginn der Studie eingeholt werden musste</li> <li>• Derzeitige Behandlung mit einer stabilen antiretroviralen Therapie, die ausschließlich einen bPI (beschränkt auf DRV/RTV oder DRV/COBI q.d.; ATV/RTV oder ATV/COBI; LPV/RTV) in Kombination mit FTC/TDF enthält und mindestens für 6 aufeinanderfolgende Monate vor der Screeningvisite verabreicht wurde</li> <li>• Patienten, die mit einer Kombination aus DRV + COBI + FTC/TDF behandelt wurden, die erforderlichen Visiten der Studie GS-US2160130 vollendet haben und die hier beschriebenen Einschlusskriterien (TMC114IFD3013) erfüllen, erhalten die Möglichkeit an dieser Studie teilzunehmen</li> <li>• Ein Wechsel des pharmakokinetischen Verstärkers (RTV oder COBI) ist gestattet, wenn sichergestellt ist, dass dieser Wechsel nicht weniger als 1 Monat vor der Screeningvisite vollzogen wurde</li> <li>• Dokumentierte supprimierte Viruslast unter einer stabilen antiretroviralen Therapie vor der Screeningvisite: HIV-1 &lt; 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml (oder nicht detektierbare HIV-1-RNA-Konzentration durch einen lokal durchgeführten HIV-1-RNA-Test) bei mindestens einer Messung, die zwischen 12 und 2</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Monaten vor der Screeningvisite-Visite stattgefunden hat, während der Patient auf einer stabilen antiretroviralen Therapie war und zur Screeningvisite ebenfalls eine Viruslast &lt;50 HIV-1-RNA-Kopien/ml aufwies. Eine einzelne Erhöhung der Viruslast von <math>\geq 50</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml und &lt;200 HIV-1-RNA-Kopien/ml nach einer bereits erfolgten viralen Suppression (sogenannte „Blips“) innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening waren gestattet, wenn eine nachfolgende Messung der Viruslast von &lt;50 HIV-1-RNA-Kopien/ml oder nicht detektierbare HIV-1-RNA-Konzentration durch einen lokalen HIV-1-RNA-Test vor dem Screening nachgewiesen wurde</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine <math>eGFR_{CR} \geq 50</math> ml/min</li> <li>• Kein Versagen der DRV-Behandlung im Vorfeld und die Abwesenheit von DRV-RAM Mutationen (inklusive V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), soweit dokumentierte historische Genotypen verfügbar sind. Sind keine historischen Genotypen verfügbar, kann der Patient eingeschlossen werden, vorausgesetzt, dass kein Versagen einer vorherigen DRV-Therapie dokumentiert wurde.</li> <li>• Normales Elektrokardiogramm während des Screenings (andernfalls muss der Prüfarzt bestätigen, dass die Abweichungen keine klinische Relevanz haben)</li> <li>• Lebertransaminasen Alanineaminotransferase und Aspartateaminotransferase <math>\leq 5</math> x ULN beim Screening</li> <li>• Direktes Bilirubin <math>\leq 1,5</math> x ULN</li> </ul> <p>-Studienteilnehmer, mit dokumentiertem Morbus (Gilbert) Meulengracht oder Hyperbilirunimämie aufgrund der ART, dürfen Werte für Gesamtbilirubin bis zu 5 x ULN haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adäquate hämatologische Parameter beim Screening: Thrombozyten <math>\geq 50.000/\mu\text{l}</math>; Hämoglobin <math>\geq 8,5</math> g/dl, absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1.000/\mu\text{l}</math>;</li> <li>• Serum-Amylase <math>\leq 2</math> x ULN (Patienten mit Serum-Amylase-Werten <math>&gt; 2</math> x ULN bleiben geeignet, falls der Wert der Serumlipase <math>\leq 2</math> x ULN ist)</li> </ul> <p>- Frauen im gebärfähigem Alter müssen zustimmen, beginnend mit dem Screening bis 90 Tage nach Ende der Studienbehandlung (ggf. länger) sexuelle Abstinenz oder adäquate verlässliche Verhütungsmethoden anzuwenden in Übereinstimmung mit regionalen Bestimmungen und den entsprechenden Verschreibungsinformationen. Der Prüfarzt wird die Patienten hinsichtlich des Gebrauchs von Verhütungsmethoden beraten, um Schwangerschaften während der Studie zu verhindern. Frauen, die orale Kontrazeptiva oder</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verhütungspflaster benutzen, sollten andere Verhütungsmethoden in Erwägung ziehen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verhütungsmethoden war nicht notwendig, wenn der männliche Partner mindestens 2 Monate vor dem Screening vasktomiert wurde.</li> <li>- Die Anwendung von Verhütungsmethoden trifft nicht auf Frauen zu, die nicht mehr im gebärfähig waren, z.B: Frauen, die mindestens 2 Jahre postmenopausal sind; ein Ausbleiben der Menses seit mindestens 2 Jahren dokumentiert wurde und eine Hormoninsuffizienz (Follikel-stimulierendes [FSH] Hormonspiegel <math>\geq 40</math> mIU/ml nachweisen können Frauen, die chirurgisch sterilisiert wurden (totale Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie, Ligatur der Eileiter/ irreversible bilaterale Tubenclips oder ein anderer Umstand, der verhindert schwanger zu werden)</li> <li>• Männer, die eine gebärfähige Partnerin haben, müssen zustimmen während der Studie und bis 90 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung (ggf. länger) eine adäquate verlässliche Verhütungsmethode zu benutzen</li> <li>- Männer, die mindestens 2 Monate vor Screening irreversibel vasktomiert wurden, sind nicht verpflichtet zu verhüten</li> <li>- Alle männlichen Studienteilnehmer sind dafür verantwortlich, dass ihre Partnerin(nen) während der Behandlung mit der zu testenden Studienmedikation und bis 90 Tage nach Ende der Behandlung nicht schwanger werden</li> <li>• Männliche Teilnehmer stimmen zu während der Studie und bis zu 90 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung (ggf. länger) kein Sperma zu spenden</li> <li>• Teilnehmer müssen in der Lage sein, Tabletten zu schlucken</li> <li>• Mindestalter 18 Jahre</li> <li>• Nachgewiesene HIV-1-Infektion</li> </ul> <p><i>Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose einer neuen AIDS-definierenden Erkrankung innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening</li> <li>• Nachgewiesene oder Verdacht auf akute Hepatitis innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening</li> <li>• Hepatitis C Antikörper positiv; jedoch dürfen Patienten, die spontan oder durch eine Behandlung von der HCV-Infektion geheilt waren (mit Nachweis einer anhaltenden virologischen Antwort durch eine nicht nachweisbare HCV-RNA 24 Wochen nach der letzten HCV-Behandlung) an der Studie teilnehmen</li> <li>• Hepatitis B-Oberflächenantigen positiv</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation				
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einer Zirrhose in ihrer Vorgeschichte nachgewiesen durch lokale Praktiken</li> <li>• Stillende Frauen</li> <li>• Positiver Serum-Schwangerschaftstest</li> <li>• Aktueller Alkohol-oder Substanzgebrauch, der, nach Ansicht des Prüfarztes die Therapie- bzw. Studientreue des Patienten potenziell beeinträchtigt</li> <li>• Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem Screening) oder bestehende Malignität außer dem kutanen Kaposi-Sarkom, Basalzellkarzinom, reseziertem, nicht-invasivem kutanem Plattenepithelkarzinom oder analem, zervikalen oder penile intraepitheliale Neoplasien.</li> <li>• Aktive, schwere Infektionen (andere als HIV-1-Infektion), die parenterale antibiotische oder antimykotische Therapien innerhalb von 30 Tagen vor Baseline erfordern.</li> <li>• Jeglicher andere klinische Zustand oder vorherige Therapie, die nach Meinung des Prüfarztes bedingen, dass der Patient ungeeignet für die Teilnahme an der Studie oder unfähig ist, die Dosierungsanforderungen einzuhalten</li> <li>• Patienten, bei denen es auf Grundlage einer klinischen Beurteilung unwahrscheinlich ist dass sie die Protokollbedingungen erfüllen</li> <li>• Teilnahme an einer anderen klinischen Studie ohne vorheriges Einverständnis des Sponsors</li> <li>• Patienten, die mit einer in der Studie unerlaubter Begleitmedikation oder mit Medikamenten, die nicht zusammen mit DRV, COBI, FTC, TAF oder TDF eingenommen werden sollen (siehe Tabelle 4-81 und lokale Verschreibungsinformationen der Einzelbestandteile), therapiert werden und für die eine Unterbrechung dieser Therapie spätestens 30 Tage vor Baseline nicht möglich ist.</li> <li>• Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber der Hilfsstoffe in der DRV/COBI/FTC/TAF Tablette</li> <li>• Patienten, deren klinischer Zustand (inklusive verfügbarer Laborergebnisse oder nach Eingang zusätzlicher Krankenakten) sich nach dem Screening, jedoch vor der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation geändert hat, so dass sie nicht mehr alle Auswahlkriterien erfüllen</li> </ul> <p data-bbox="762 1783 1362 1843">Tabelle 4-81: Unter Anwendung von DRV/COBI/FTC/TAF nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <table border="1" data-bbox="762 1850 1362 1975"> <thead> <tr> <th data-bbox="762 1850 1043 1899">Medikamentenklasse</th> <th data-bbox="1043 1850 1362 1899">Verbotene Wirkstoffe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="762 1899 1043 1975">Alpha-adrenerge Rezeptor Antagonisten</td> <td data-bbox="1043 1899 1362 1975">Alfuzosin</td> </tr> </tbody> </table>	Medikamentenklasse	Verbotene Wirkstoffe	Alpha-adrenerge Rezeptor Antagonisten	Alfuzosin
Medikamentenklasse	Verbotene Wirkstoffe					
Alpha-adrenerge Rezeptor Antagonisten	Alfuzosin					

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	
		Analeptika	Modafinil
		Antianginals	Ranolazine
		Antiarrhythmika	Amiodarone, Quinidine, Dronedaron, Systemisches Lidocain (i.v. oder i.m., als Antiarrhythmika)
		Antikoagulantien	Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran etexilat
		Antikonvulsiva	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin
		Anti-HCV Therapeutika	Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir, Fixdosiskombinationstabletten, die Ombitasvir, Paritaprevir, und Ritonavir zusammen mit Dasabuvir enthalten
		Anti-Gicht-Therapeutika	Colchicin (in Patienten mit renalen oder rhepatischen Beeinträchtigungen)
		Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin
		Antimykobakterielle Therapie	Rifampin, Rifapentin, Rifabutin
		Antineoplastika	Everolimus
		Antipsychotika/ Neuroleptika	Pimozid, Quetiapin, Sertindol
		Antiretrovirale Therapeutika	Jegliche antiretrovirale Wirkstoffe, die nicht Teil der Studienmedikation sind
		Kalziumkanalblocker	Bepridil
		Korticoesteriode: systemisch	Alle Wirkstoffe inklusive Dexamethasone mit Ausnahme eines kurzfristigen Gebrauchs ( $\leq 1$ Woche) von Prednison als Steroidstoß („burst“)
		Endothelin-Rezeptoragonisten	Bosentan
		Ergotaminderivate	Ergotamin, Ergonovin, Dihydroergotamin, Methylegonovin, Ergometrin

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																
		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="767 275 1043 383">Gastrointestinale Motilitäts-fördernde Therapie</td> <td data-bbox="1043 275 1358 383">Cisaprid</td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 383 1043 461">Pflanzliche Ergänzungsmittel</td> <td data-bbox="1043 383 1358 461">Johanniskraut, Echinacea</td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 461 1043 539">HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</td> <td data-bbox="1043 461 1358 539">Simvastatin, Lavastatin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 539 1043 589">Immunsuppressiva</td> <td data-bbox="1043 539 1358 589">Everolimus</td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 589 1043 667">Inhalierte Beta-Agonisten</td> <td data-bbox="1043 589 1358 667">Salmeterol</td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 667 1043 875">Phosphodiesterase (PDE)-5-Inhibitoren</td> <td data-bbox="1043 667 1358 875">Avanafil, Gebrauch jeglicher anderer PDE-5Inhibitoren während der Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertension</td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 875 1043 943">Plättchenaggregationshemmer</td> <td data-bbox="1043 875 1358 943">Ticagrelor</td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 943 1043 1077">Sedativa/Hypnotika</td> <td data-bbox="1043 943 1358 1077">Midazolam (oral), Triazolam (mit Ausnahme eines einmaligen Gebrauches für Eingriffe)</td> </tr> </table> <p data-bbox="767 1077 1358 1272">Die Einnahme der aufgeführten Medikamente wurde mindestens 30 Tage vor der Baseline Visite (Tag 1) und für die gesamte Dauer der Studie eingestellt. Wenn die Einstellung der Behandlung klinisch nicht akzeptierbar ist, sollte dem Patienten die Teilnahme an der Studie verwehrt werden.</p> <p data-bbox="767 1272 1358 1413">Diese Liste der unerlaubten Begleitmedikation erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für weitere und aktualisierte Informationen wird auf die lokale Verschreibungsinformation verwiesen.</p>	Gastrointestinale Motilitäts-fördernde Therapie	Cisaprid	Pflanzliche Ergänzungsmittel	Johanniskraut, Echinacea	HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	Simvastatin, Lavastatin	Immunsuppressiva	Everolimus	Inhalierte Beta-Agonisten	Salmeterol	Phosphodiesterase (PDE)-5-Inhibitoren	Avanafil, Gebrauch jeglicher anderer PDE-5Inhibitoren während der Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertension	Plättchenaggregationshemmer	Ticagrelor	Sedativa/Hypnotika	Midazolam (oral), Triazolam (mit Ausnahme eines einmaligen Gebrauches für Eingriffe)
Gastrointestinale Motilitäts-fördernde Therapie	Cisaprid																	
Pflanzliche Ergänzungsmittel	Johanniskraut, Echinacea																	
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	Simvastatin, Lavastatin																	
Immunsuppressiva	Everolimus																	
Inhalierte Beta-Agonisten	Salmeterol																	
Phosphodiesterase (PDE)-5-Inhibitoren	Avanafil, Gebrauch jeglicher anderer PDE-5Inhibitoren während der Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertension																	
Plättchenaggregationshemmer	Ticagrelor																	
Sedativa/Hypnotika	Midazolam (oral), Triazolam (mit Ausnahme eines einmaligen Gebrauches für Eingriffe)																	
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p data-bbox="715 1413 1417 1514">Studiendurchführung durch: Janssen Research &amp; Development Multizentrische Studie (106: Europa: 53, Nordamerika: USA, Kanada: 53)</p> <p data-bbox="715 1514 1417 1626"><i>Europa:</i> Belgien (6), Frankreich (11), Polen (5), Spanien (17), Schweden (4), Schweiz (3), Vereinigtes Königreich (7)</p> <p data-bbox="715 1626 1417 1704"><i>Nordamerika:</i> USA (46), Kanada (7)</p>																
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p data-bbox="715 1704 1417 1749">Es gab folgende zwei Behandlungsarme:</p> <ul data-bbox="762 1749 1417 1951" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="762 1749 1417 1816">• Interventionsarm: DRV/COBI/FTC/TAF (800mg/ 150mg/ 200mg/ 10mg), oral, q.d.</li> <li data-bbox="762 1816 1417 1951">• Weiterführung der bisherigen Behandlung bestehend aus einem bPI (DRV/RTV, DRV/COBI, ATV/RTV, ATV/COBI oder LPV/RTV) in Kombination mit FTC/TDF (Dosierung laut regionaler Fachinformation)</li> </ul>																
<b>6</b>	Zielkriterien																	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis einer Nichtunterlegenheit der Behandlung mit der fixen Wirkstoffkombination, DRV/COBI/FTC/TAF (800mg/ 150mg/ 200mg/ 10mg), verabreicht 1x täglich, im Vergleich zur Weiterführung des bisherigen Therapieregimes bestehend aus einem bPI in Kombination mit FTC/TDF in HIV-1-infizierten Patienten mit supprimierter Viruslast (&lt; 50 HIV-1-RNA Kopien/ml), in Hinblick auf den Anteil virologischer Rebounder (definiert entweder als bestätigte Viruslast <math>\geq</math> 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml bis Woche 48 oder <math>\geq</math> 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml bei der letzten Messung vor einem frühzeitigen Therapieabbruch) mit einer maximal erlaubten Differenz von 4%</li> </ul> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Falle einer bestehenden Nichtunterlegenheit: Bewertung der Überlegenheit bei einem Wechsel auf die 1x tägliche fixe Wirkstoffkombination aus DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur bisherigen Therapie mit einer Kombination aus bPI und FTC/TDF hinsichtlich dem Anteil virologischer Rebounder</li> <li>• Bewertung des Anteils an Reboundern bis Woche 24 in beiden Behandlungsarmen</li> <li>• Bewertung der Wirksamkeit über die kontinuierliche Suppression der Viruslast (&lt; 20, &lt; 50 und &lt; 200 HIV-1-RNA-Kopien/ml, definiert über die FDA-Snapshot-Analyse und den FDA-TLOVR-Algorithmus) in beiden Behandlungsarmen zu Woche 24 und 48</li> <li>• Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der DRV/COBI/FTC/TAF Therapie bis Woche 24 und 48</li> <li>• Bewertung Veränderung von renalen Biomarker (u.a. eGFR, UPCR, Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio von Baseline zu Woche 24 und 48</li> <li>• Bewertung immunologischer Veränderungen (CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl) in beiden Behandlungsarmen bis Woche 24 und 48</li> <li>• Bewertung der Adhärenz der Medikamenteneinnahme und Untersuchung der Korrelation mit primären Wirksamkeitsergebnissen</li> <li>• Bewertung von Resistenzen in Patienten, die einen bestätigten virologischen Rebound aufwiesen in beiden Behandlungsarmen bis Woche 24 und 48</li> <li>• Bewertung der Langzeit-Wirksamkeit, der Resistenzen und Sicherheit einer DRV/COBI/FTC/TAF-Therapie (bis Woche 96 und darüber hinaus)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sekundäre Zielkriterien der Substudie zu den Knochenuntersuchungen, die in ausgewählten Studienzentren durchgeführt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Veränderung der ossären Parameter von Baseline zu Woche 24 und 48</li> <li>• Bewertung der Sicherheit der beiden Behandlungsgruppen über die prozentuale Veränderung der BMD in Wirbelsäule und Hüfte, sowie Veränderungen im assoziierten T-Score zu Woche 24 und 48</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><i>Änderung 2 (12. Dezember 2014)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach Rückmeldung der Zulassungsbehörde zum Entwicklungsplan für DRV/COBI/FTC/TAF entwickelte der Sponsor eine separate Studie zum Nachweis der Wirksamkeit von DRV/COBI/FTC/TAF in nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten und änderte die vorliegende Studie in eine 48-wöchige Studie zum Nachweis der Sicherheit und Verträglichkeit von DRV/COBI/FTC/TAF um. Somit verringerte sich die Fallzahl auf ca. 420, mit einer 2:1 Randomisierung auf die beiden Studienarme</li> </ul> <p><i>Änderung 3 (06. März 2015)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgrund der Rückmeldung der Zulassungsbehörde zum Entwicklungsplan für DRV/COBI/FTC/TAF änderte der Sponsor den primären Endpunkt in einen Endpunkt zur Messung der Wirksamkeit (virologischer Rebound), um die Wirksamkeit von DRV/COBI/FTC/TAF und der Weiterführung der Therapie mit einem bPI bei virologisch supprimierten Patienten mit HIV-Infektion zu vergleichen. Dies führte zu einer Erhöhung der Fallzahl auf insgesamt 600 Patienten in der Hauptstudie und 150 Patienten in der Nebenstudie</li> </ul> <p><i>Änderung 4 (29. Mai 2015)</i></p> <p>Eine Literaturrecherche ergab, dass virologische Reboundraten bei virologisch supprimierten Patienten mit HIV-Infektion, die eine PI-basierten Therapie erhielten, zwischen 1,5% und 5% lagen. Patienten mit nachgewiesenem früheren virologischen Versagen wurde erlaubt an der Studie teilzunehmen. Aufgrund dessen wurde die angenommene virologische Rebound-Rate zur Bestimmung der Teilnehmerzahl entsprechend von 2% auf 4% angepasst. Um eine ausreichende Teststärke (Power) von 89% bei einer erwarteten Reboundrate von 4% zu erhalten, wurde die Fallzahl auf etwa 1.100 Personen und die Fallzahl für die Knochenuntersuchungen im Rahmen der Substudie auf 300 angehoben.</p>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Studienpopulation von 1.100 Teilnehmern liefert eine Teststärke (Power) von 89%, unter der Annahme, dass beide Behandlungsarme die gleiche virologische Rebound-Rate von

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4% haben. Die Nichtunterlegenheitsgrenze ist 4%, das Signifikanzniveau des <math>t</math>-Tests einseitig und liegt bei einem Signifikanzniveau von 0,025.</p> <p>Die Substudie zur Knochenmineraldichte liefert mit 98% Teststärke (Power), einer Variabilität von 4% zwischen den Patienten einen Unterschied von 2% zwischen den Behandlungsarmen im BMD im Vergleich zur Baseline.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Therapieabbruch	<p><i>DMC Analyse</i> Eine formelle Analyse des Data Monitoring Committee (DMC) wurde zu Überwachungszwecken durchgeführt. Diese beinhaltet eine Zwischenanalyse, um das Fehlen der Nichtunterlegenheit der Wirksamkeit zu prüfen und eine verblindete Neueinschätzung der Stichprobengröße.</p> <p><i>24 Wochen Interimsanalyse</i> Die Interimsanalyse wird durchgeführt, wenn alle Patienten die Woche 24 durchlaufen haben oder bereits aus der Studie ausgeschlossen wurden. Die Analyse dient insbesondere der Überprüfung von Sicherheit und Verträglichkeit von DRV/COBI/FTC/TAF. Darüber hinaus wird die Wirksamkeit in beiden Behandlungsarmen betrachtet. Die Ergebnisse werden mit dem DMC geteilt.</p> <p><i>Primäre Analyse (Woche 48)</i> Haben alle Patienten des DRV/COBI/FTC/TAF-Interventionsarms die Visite der Woche 48 oder alle Patienten des Kontrollarms die Visite der Woche 52 durchlaufen oder wurden bereits zu einem früheren Zeitpunkt aus der Studie ausgeschlossen, wird die primäre Analyse durchgeführt.</p> <p><i>Woche 96 Analyse</i> Patienten des DRV/COBI/FTC/TAF-Interventionsarms gehen nach Woche 48 in die Extensionsphase, Patienten des Kontrollarms können in der Extensionsphase auf DRV/COBI/FTC/TAF umgestellt werden, wenn der Wechsel nach Ansicht des Prüfarztes einen Vorteil für sie darstellt und alle Voraussetzungen dafür erfüllt sind. Eine Visite zum Therapiewechsel in Woche 52 ist Voraussetzung. Die Analyse zu Woche 96 dient der Erhebung der Langzeitwirksamkeit, Resistenz und Sicherheit. Die Woche 96 Analyse wird durchgeführt, wenn alle Patienten die Woche 96 durchlaufen haben oder bereits zu einem früheren Zeitpunkt aus der Studie ausgeschlossen wurden.</p> <p><i>Finale Analyse</i> Die finale Analyse findet statt, wenn alle Patienten die Begutachtungen der Extensionsphase und (falls zutreffend) die Follow-Up-Visite durchlaufen haben oder bereits zu einem früheren Zeitpunkt aus der Studie ausgeschieden sind.</p> <p><i>Zusätzliche statistische Analysen</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Werden ausgeführt, wenn sie für die Zulassungsbehörden von Nöten sind.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive Web Response Systems (IWRS)
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Studienteilnehmer werden in einem Verhältnis von 2:1 zum Behandlungsarm (Wechsel auf DRV/COBI/FTC/TAF) oder dem Kontrollarm (Beibehaltung der bisherigen Therapie eines bPI in Kombination mit FTC/TDF) randomisiert.</p> <p>Stratifiziert wurde auf Grundlage des verwendeten bPI, dass im Rahmen der ART zum Zeitpunkt des Screenings gegeben wurde (DRV q.d. in Kombination mit RTV oder COBI; ATV mit RTV oder COBI; LPV mit RTV).</p> <p>Die Randomisierung basiert auf einem Computer-generierten Plan, der durch zufällig permutierte Blöcke erzeugt wurde um die Balance zwischen den Behandlungsgruppen in jedem Stratum zu gewährleisten. Die Randomisierung wurde vor dem Start der Studie unter Aufsicht des Sponsors vollzogen.</p>
<b>9</b>	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Es ist die Verantwortung des Prüfarztes sicherzustellen, dass die Patienten zur Studienteilnahme berechtigt sind bevor sie registriert werden. Den Patienten wird zum Zeitpunkt des Screenings mit Hilfe des Interactive Web Response Systems (IWRS) eine eindeutige Teilnehmernummer zugewiesen. Nachdem eine Teilnehmernummer einem Patienten zugeordnet wurde, wird diese keinem anderen Patienten neu zugeordnet.</p> <p>Randomisierung und die Baseline Visite (Tag 1) können erst erfolgen, wenn dem Prüfarzt alle Ergebnisse des Screenings vorliegen und die Eignung des Patienten durch das IWRS bestätigt wurde. Dies sollte etwa innerhalb von 30 Tagen nach dem Screening erfolgen. Die Randomisierung sollte am gleichen Tag wie die Baseline Visite erfolgen (Tag 1) vorausgesetzt alle Screening-Verfahren wurden durchlaufen und die Eignung zur Teilnahme wurde bestätigt.</p> <p>Der IWRS weist bei jeder Studienvisite Kit-Nummern zu, die nicht verblindet sind (open label; außer in Woche 2, in der keine Medikamente zugewiesen werden). Die Studienmedikation wird unter den Patienten unverblindet verteilt. Alle Baseline Testungen und Verfahren (Tag 1) müssen vor der ersten Gabe der Studienmedikation abgeschlossen sein. Die Behandlung mit der zu untersuchenden Medikation muss innerhalb von 24 Stunden nach der Baseline-Visite gestartet werden.</p>
<b>10</b>	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte</p>	Der Prüfarzt randomisierte die Teilnehmer mit Hilfe des Interactive Web Response Systems (WRS) vor oder während der Baseline-Visite.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	Da es sich um eine offene Studie handelt, liegt hier keine Verblindung vor.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b><u>Analysesets/ Populationen</u></b></p> <p><i>ITT-Population</i> Die Intention-To-Treat Population enthält alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation nach der Randomisierung bekam. Es ist das primäre Analyseset für Wirksamkeitsanalysen. Wirksamkeitsdaten bis zum Datum der letzten Dosis der randomisierten Studie werden inkludiert. Die Sicherheit wird ebenfalls auf Grundlage der ITT-Population evaluiert.</p> <p><i>Per Protokoll-Population</i> Die Per-Protocol-Population umfasst alle Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die in diese Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben</li> <li>• die eine Viruslast von &lt;50 HIV-1-RNA-Kopien/ml zur Baseline Visite aufweisen</li> <li>• bei denen keine groben Verletzungen des Studienprotokolls vorlagen, die potenziell die Wirksamkeit beeinflussen könnten (z.B. früheres virologisches Versagen auf DRV, Verwendung von Begleitmedikation, die mit der antiretroviralen</li> </ul>

		<p>Wirksamkeit interferieren können oder fehlende Adhärenz)</p> <p>Die Per-Protocol-Population stellt das zweite Analyseset für Wirksamkeitsanalysen dar.</p> <p><i>Pharmakokinetik-Population</i></p> <p>Alle Patienten, die randomisiert wurden, mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die Plasmakonzentrationen vorliegen.</p> <p><b><u>Wirksamkeitsanalysen</u></b></p> <p><i>Primäres Zielkriterium:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einem virologischen Rebound (bestätigte Viruslast <math>\geq 50</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml bis einschließlich Woche 48)</li> <li>• Nichtunterlegenheit der Intervention gegenüber der Kontrolle, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KIdes Unterschiedes zwischen den Rebound-Raten der Behandlungsarme kleiner als 4% ist</li> <li>• Das KI wurde mit der Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode (stratifiziert nach bPI als Randomisierungsfaktor) bestimmt.</li> <li>• Der Anteil von Patienten mit einer Viruslast von <math>&lt; 20</math>, <math>&lt; 50</math> oder <math>&lt; 200</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml zu Woche 24, 48 und 96 die mit dem FDA-SNAPSHOT und dem TLOVR Algorithmus bestimmt wurden, werden analysiert.</li> <li>• Die Zeit bis zum virologischen Rebound wird graphisch mit Hilfe der Kaplan-Meier Kurve dargestellt und die Gruppen werden mit Hilfe eines Cox-Modells verglichen.</li> </ul> <p><i>Sekundäre Zielkriterien:</i></p> <p>Immunologische Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Veränderung der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl von Baseline zu Woche 24, 48, 96 wird anhand deskriptiver statistischer Methoden zusammengefasst. Die Unterschiede in der Veränderung der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl zu Baseline zwischen den beiden Behandlungsgruppen und den assoziierten 95%-KI zu Woche 24 und 48 werden mit ANCOVA berechnet. Der bPI zum Zeitpunkt des Screenings und die CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl zur Baseline werden als Kovariablen inkludiert.</li> </ul> <p><b><u>Resistenzanalyse</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV-1 Genotypen und Phänotypen, soweit möglich, werden in Proben von Patienten mit virologischem Rebound (definiert als 2 aufeinanderfolgende Messungen mit einer Viruslast <math>\geq 50</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml) oder bei einer Viruslast von <math>\geq 50</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml in der letzten Messung und mit einer Viruslast <math>\geq 400</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml analysiert.</li> </ul>
--	--	--

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Anzahl von Mutationen der Protease und Reversen Transkriptase, sowie spezielle Mutationen, die mit einer Resistenz gegenüber DRV, FTC sowie den Proteaseinhibitoren der Kontrollintervention (DRV, ATV, LPV) werden tabellarisch erfasst. Ein Foldchange in der mittleren effektiven Konzentration (EC<sub>50</sub>) der antiretroviralen Medikamente kann analysiert un tabellarisch aufgeführt werden.</li> </ul> <p><b><u>Sicherheitsanalysen</u></b></p> <p>UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Von Prüfern erfasste UE werden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v19.0) kodiert. Alle unerwünschten Ereignisse, die während der Studiendauer auftreten werden in die Analyse inkludiert.</li> <li>• Klinische Labortests</li> <li>• Serumkreatinin und Cystatin C basierend auf renalen Parametern</li> <li>• Renale Biomarker</li> <li>• Vitalzeichen</li> <li>• Körperliche Untersuchungen</li> <li>• Knochenuntersuchungen</li> </ul> <p><b><u>Demografie und Baseline Charakteristika:</u></b></p> <p>Darstellung durch Standardmethoden der deskriptiven Statistik:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stichprobengröße</li> <li>• Mittelwert</li> <li>• Standardabweichung</li> <li>• Median</li> <li>• Minimum</li> <li>• Maximum</li> <li>• Häufigkeit</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Insgesamt: 1149 DRV/COBI/FTC/TAF: 766 Kontrollarm: 383  b) Insgesamt: 1141 DRV/COBI/FTC/TAF: 763 Kontrollarm: 378  c) ITT-PopulationInsgesamt: 1141 DRV/COBI/FTC/TAF: 763 Kontrollarm: 378
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	a) Insgesamt:8 DRV/COBI/FTC/TAF: 3 Kontrollarm: 5
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studie initiiert: 01.April 2015 Datenschnitt: 48 Wochen Stichtag für die 48-Wochen-Analyse: 24. Februar 2017 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: Studie läuft noch
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch (Extensionsphase bis Woche 96)
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

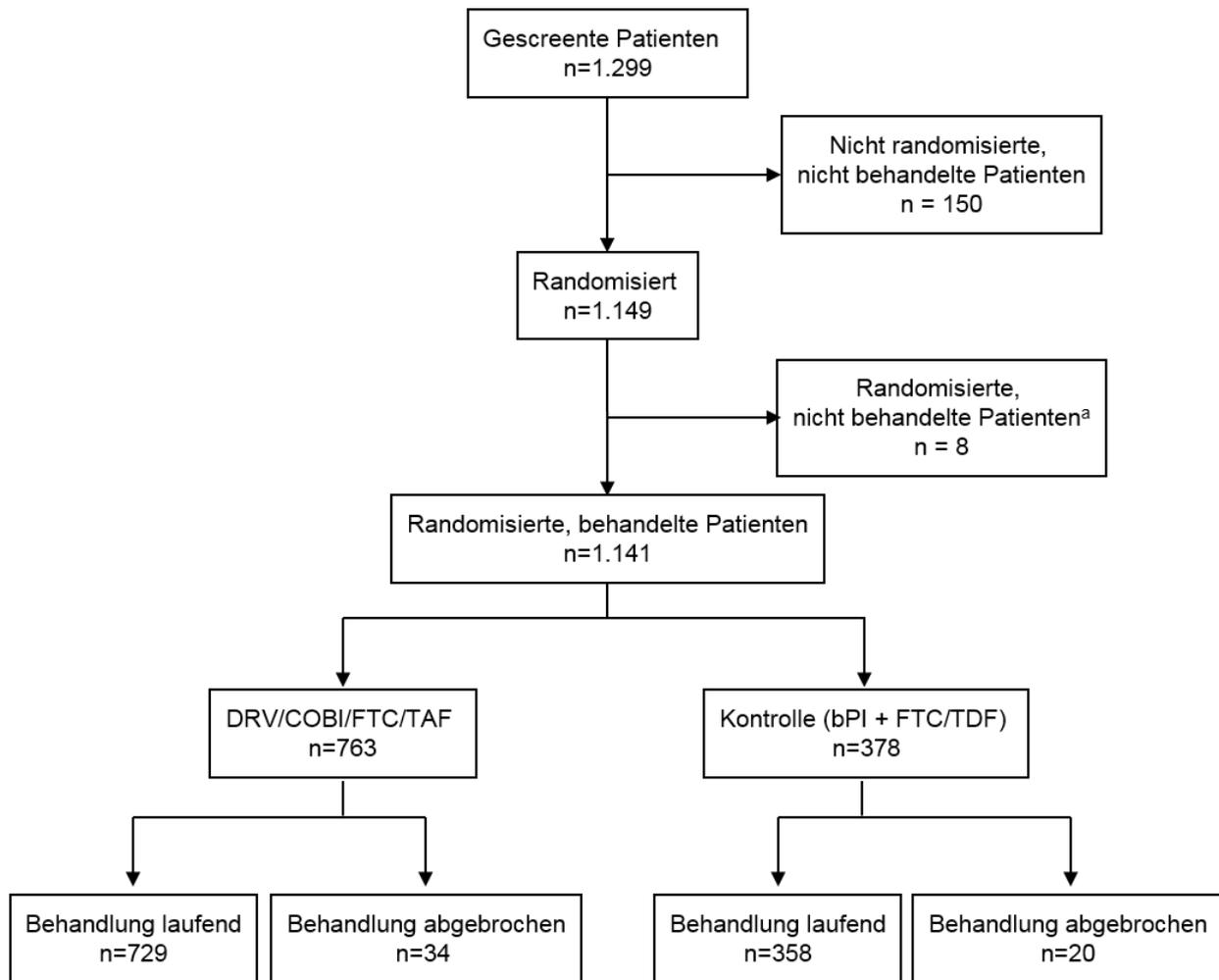


Abbildung 4-10: Patientenfluss in der EMERALD-Studie gemäß des Studienprotokolls

<sup>a</sup> 8 Patienten wurden randomisiert, jedoch nicht mit der Studienmedikation behandelt: 2 Patienten entzogen ihre Zustimmung; 2 Patienten erfüllten nicht alle Ein- und Ausschlusskriterien; 2 Patienten versäumten die Baseline-Visite; 1 Patient wurde aufgrund eines Fehlers bei der Eingabe des Stratifizierungsfaktors in den falschen Behandlungsarm randomisiert; 1 Patient gab vor Behandlungsbeginn die gesamte Studienmedikation zurück und wurde in Folge aufgrund von Nicht-Compliance mit der Studienmedikation aus der Studie genommen

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einschätzung 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 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TMC114IFD3013 (EMERALD)

Studie: TMC114IFD3013 (EMERALD), 48 Wochen

## Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Protocol Protocol TMC114IFD3013 Amendment 4; Phase 3 Datum: 29 Mai 2015 Dokument Nr.: EDMS-ERI-104187761, 5.0	A
Statistical Analysis Plan (Week 48 Analysis) Protocol TMC114IFD3013; Phase 3 Datum: 05 April 2017 (final) Dokument Nr.: EDMS-ERI-137287631	B
Clinical Study Report Protocol TMC114IFD3013; Phase 3 Datum: 01.09.2017 Dokument Nr.: EDMS-ERI-132903128, Version 4.0	C

## 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     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde mit Hilfe des Interactive Web Response Systems (IWRS) sicher gestellt <sup>A</sup>.

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja     unklar     neinAngaben 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:  
 Die Randomisierung basiert auf einem Computer-generierten Plan, der durch zufällig permutierte Blöcke erzeugt wurde um die Balance zwischen den Behandlungsgruppen in jedem Stratum zu gewährleisten. Die Randomisierung wurde vor dem Start der Studie durch oder unter der Aufsicht des Sponsors vollzogen.

---



---

**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:

---

Da es sich bei der Studie TMC114IFD3013 (EMERALD) um eine offene Studie handelt, liegt keine Verblindung der Patienten vor<sup>A, B, C</sup>.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie TMC114IFD3013 (EMERALD) um eine offene Studie handelt, liegt keine Verblindung des Prüfarztes vor<sup>A, B, C</sup>.

---

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       neinAngaben 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für diese Studie wird als niedrig eingestuft, da es sich um eine randomisierte Studie handelt bei der die Gruppenteilung verdeckt stattfand und die Berichterstattung ergebnisunabhängig erfolgte. Ein mögliches Verzerrungspotenzial kann in der fehlenden Verblindung aufgrund des offenen Studiendesigns liegen. Dieses wird bei der Betrachtung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene im Einzelnen bewertet.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Virologischer Rebound****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei EMERALD handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren.

**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       hochBegründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT- Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Die Messung der Viruslast, die dem Endpunkt „virologischer Rebound“ zu Grunde liegt, erfolgte über eine standardisierte Blutabnahme und wurde in einem Zentrallabor automatisiert ausgewertet. Daher ist davon auszugehen, dass der Endpunkt weitestgehend unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren des Patienten, Arztes oder der auswertenden Personen ist und mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu rechnen ist. Das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung wurde zusätzlich dadurch gemindert, dass der Rebound durch eine zweite unabhängige Messung bestätigt werden musste (sofern der Patient die Studie nicht vorher verlassen hatte). Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Virologische Wirksamkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei EMERALD handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Die Messung der Viruslast, die dem Endpunkt „virologische Wirksamkeit“ zu Grunde liegt, erfolgt über eine standardisierte Blutabnahme und wird in einem Zentrallabor automatisiert ausgewertet. Daher ist davon auszugehen, dass der Endpunkt weitestgehend unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren durch den Patienten, den Arzt oder die auswertenden Personen ist und mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu rechnen ist. Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Immunologische Wirksamkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei EMERALD handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Die Messung der CD4+-T-Zellzahl, die dem Endpunkt „immunologische Wirksamkeit“ zu Grunde liegt, erfolgt über eine standardisierte Blutabnahme und wird in einem Zentrallabor automatisiert ausgewertet. Daher ist davon auszugehen, dass der Endpunkt weitestgehend unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren durch den Patienten, den Arzt oder die auswertenden Personen ist und mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu rechnen ist.

Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: AIDS-definierende Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei EMERALD handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei EMERALD handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Bei den AIDS-definierenden Ereignissen des Stadiums 4 handelt es sich um besonders schwere Ereignisse, deren Beurteilung objektiven Kriterien anhand der WHO Definition erfolgt und nicht von subjektiven Faktoren, wie des individuellen Patienten, des Endpunkterhebers oder auch anderen nichtmedikamentösen Faktoren beeinflussbar ist. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft

**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei EMERALD handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren.

**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       hochBegründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT--Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Mortalität wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst.

Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: UE****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei EMERALD handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

Für den vorliegenden Endpunkt besteht ein zusätzliches Verzerrungspotenzial dadurch, dass in der Studie die Fortführung der bisherigen Therapie mit einer Umstellung auf DRV/COBI/FTC/TAF verglichen wird. Dieser Aspekt führt tendenziell zu einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten der Intervention, da davon auszugehen ist, dass UE, die mit dem Vergleichspräparat assoziiert sind, bereits vor Beginn der Studie aufgetreten waren und damit für die Studie nicht mehr relevant sind (ausschließlich eine Verschlechterung des Ereignisses nach Beginn der Studie wurde erneut als UE gewertet werden).

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Die Gesamtrate der UE enthält unter anderem auch die weniger schweren UE (Grad 1–2), die einer stärkeren subjektiven Beeinflussung durch Patient und/oder Arzt unterliegen als die schwereren Ereignisse (3–4), so dass für den Endpunkt Gesamtrate der UE ein bedeutendes Verzerrungspotenzial besteht.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

**Endpunkt: SUE****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei EMERALD handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Bei den SUE handelt es sich um lebensbedrohliche Ereignisse, die zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Patienten führen oder die einen Krankenhausaufenthalt notwendig machen, so dass deren Beurteilung objektiven Kriterien folgt und nicht von subjektiven Faktoren, wie des individuellen Patienten, des Endpunkterhebers oder auch anderen nichtmedikamentösen Faktoren beeinflussbar ist. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes SUE wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst.

Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: UE Grad 3–4 nach DAIDS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei EMERALD handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Die EMERALD-Studie ist eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Bei den UE Grad 3–4 handelt es sich um schwere, bzw.

lebensbedrohliche Ereignisse, deren Beurteilung objektiven Kriterien folgt und nicht von subjektiven Faktoren, wie des individuellen Patienten, des Endpunkterhebers oder auch anderen nichtmedikamentösen Faktoren beeinflussbar ist. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei EMERALD handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren.

**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:

Für den vorliegenden Endpunkt besteht ein zusätzliches Verzerrungspotenzial dadurch, dass in der Studie die Fortführung der bisherigen Therapie mit einer Umstellung auf DRV/COBI/FTC/TAF verglichen wird. Dieser Aspekt führt tendenziell zu einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten der Intervention, da davon auszugehen ist, dass UE, die zum Therapieabbruch führen, insbesondere zum Beginn der Therapie auftreten. Beim Vergleichspräparat liegt dieser Zeitpunkt aber meist lange vor Beginn der Studie, so dass während der Studie nur noch mit geringerer Wahrscheinlichkeit mit Therapieabbrüchen aufgrund von Verträglichkeitsproblemen zu rechnen ist.

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

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Da die Entscheidung zur Beendigung der Studie bzw. Weiterführung der Therapie subjektiver Natur ist, besteht zusätzlich zum offenen Studiendesign ein bedeutendes Verzerrungspotenzial.

Des Weiteren besteht für den vorliegenden Endpunkt ein zusätzliches Verzerrungspotenzial dadurch, dass in der Studie die Fortführung der bisherigen Therapie mit einer Umstellung auf

DRV/COBI/FTC/TAF verglichen wird. Dieser Aspekt führt tendenziell zu einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten der Intervention, da davon auszugehen ist, dass UE, die zum Therapieabbruch führen, insbesondere zum Beginn der Therapie auftreten. Beim Vergleichspräparat liegt dieser Zeitpunkt aber meist lange vor Beginn der Studie, so dass während der Studie nur noch mit geringerer Wahrscheinlichkeit mit Therapieabbrüchen aufgrund von Verträglichkeitsproblemen zu rechnen ist.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: UESI****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei EMERALD handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren.

**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       hochBegründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Bei der Erfassung der UESI ist mit einem hohen Verzerrungspotenzial zu rechnen, da bei expliziten Abfragen definierter unerwünschter Ereignisse in der Regel höhere Ereigniszahlen ermittelt werden als bei einer generellen Abfrage, so dass dieser Endpunkt durch die subjektive Einschätzung des Arztes und Patienten beeinflussbar sein kann.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

**Endpunkt: Renale Endpunkte****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei EMERALD handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Die Urin- und Blutproben, die der Messung der renalen Parameter zu Grunde liegen, erfolgen über eine standardisierte Abnahme und werden in einem Zentrallabor automatisiert ausgewertet. Daher ist davon auszugehen, dass die renalen Endpunkte, bis auf die renalen UE, weitestgehend unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren des Patienten, Arztes oder der auswertenden Personen ist und mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu rechnen ist.

Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der renalen UE, die als UESI klassifiziert sind, erfolgt gemäß der Bewertung des Verzerrungspotenzials UESI.

**Endpunkt: Ossäre Endpunkte****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei EMERALD handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung der ossären Endpunkte wurde das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder Patient noch Prüfarzt bezüglich der Therapie verblindet waren. Die DXA-Analysen wurden zentralisiert ausgewertet und dann an den Prüfarzt zurückgeschickt, so dass die ossären Endpunkte, bis auf die ossären UE, jedoch weitestgehend unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erhoben wurde. Es ist trotz der fehlenden Verblindung höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der renalen UE, die als UESI klassifiziert sind, erfolgt gemäß der Bewertung des Verzerrungspotenzials UESI.

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:*

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich 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:

---

---