

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Elvitegravir / Cobicistat / Emtricitabin /
Tenofoviridisoproxil (Stribild®)*
Gilead Sciences GmbH

Modul 4A

Zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in Stribild enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik	14
4.2.1 Fragestellung	14
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	16
4.2.3 Informationsbeschaffung	19
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	19
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	19
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	20
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	22
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	22
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	24
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	24
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	25
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	32
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	33
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	33
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	34
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	37
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	37
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	38
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	41
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	42
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	45
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	46
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	46
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	49
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	50
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	50

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	50
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	50
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	51
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	51
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	51
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	54
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	54
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	54
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	55
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	55
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	55
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	57
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	57
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	57
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	57
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	59
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	61
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zbAM	61
4.3.2.3.1	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	63
4.3.2.3.2	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	63
4.3.2.3.2.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	63
4.3.2.3.2.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	64
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	64
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	64
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	64
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	64
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	66
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	66
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	66
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	66
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	67
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	67
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	68
4.7	Referenzliste.....	68
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		72
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		76
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		79
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		80

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	107
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	110

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF zur zVT bei antiretroviral vorbehandelten jugendlichen Patienten.....	16
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	48
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	51
Tabelle 4-15: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	52
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	52
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	53
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	53
Tabelle 4-19: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	55
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	56
Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	56

Tabelle 4-22: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zbAM	58
Tabelle 4-23: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	59
Tabelle 4-24: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zbAM	61
Tabelle 4-25: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	62
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	63
Tabelle 4-27: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	66
Tabelle 4-28 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 4. Oktober 2017	73
Tabelle 4-29 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 bis heute: 4. Oktober 2017	74
Tabelle 4-30 (Anhang): Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 4. Oktober 2017.....	75
Tabelle 4-31: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten	80
Tabelle 4-32: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten	80
Tabelle 4-33 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	108
Tabelle 4-34 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	111

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/ Tod)	30
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TDF bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen	40
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	49
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	60

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
ART	Antiretrovirale Therapie
CD4	Cluster of Differentiation 4
COBI	Cobicistat
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
EVG	Elvitegravir
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HAART	Hochwirksame antiretrovirale Therapie
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
MD	Mittelwertdifferenz
MTC	Mixed Treatment Comparison
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OR	Odds Ratio
POR	Peto Odds Ratio
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
SF-36	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen (36-Item Short Form Health Survey)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
STE	Surrogate Threshold Effects
STR	Single-Tablet-Regime
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die Zulassung von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die antiretroviral nicht-vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1), erfolgte am 24. Mai 2013. Das entsprechende Nutzendossier wurde am 15. Juni 2013 eingereicht; der Beschluss wurde am 15. Dezember 2013 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gefasst.

In einer Zulassungserweiterung wurde EVG/COBI/FTC/TDF nun auch zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1), zugelassen.

Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden auf den Verweis zu den weiteren zu beachtenden Abschnitten 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation verzichtet.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist entsprechend die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in der durch die Zulassungserweiterung abgedeckten Population der antiretroviral vorbehandelten jugendlichen Patienten.

Die zu bewertende Intervention ist die Fixkombination EVG/COBI/FTC/TDF (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg), die einmal täglich oral zu einer Mahlzeit eingenommen wird.

Als zVT für die antiretroviral vorbehandelte jugendliche Patientenpopulation wird in Anlehnung an die bisher stattgefundenen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg) und die jeweilige zVT-Vergabe des G-BA von folgender zVT ausgegangen [1-5]:

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

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte. Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Wirksamkeit
 - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
 - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung Cluster of Differentiation 4 [CD4]-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (z. B. Short Form 36 Gesundheitsfragebogen [SF-36], EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen [EQ-5D])
- Unerwünschte Ereignisse
 - Mortalität
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
 - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Datenquellen

Es liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu EVG/COBI/FTC/TDF bei antiretroviral vorbehandelten jugendlichen Patienten mit HIV-1-Infektion vor.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Einschlusskriterien für einzuschließende Studien werden wie folgt definiert:

- Population: Antiretroviral vorbehandelte jugendliche Patienten mit einer HIV-1-Infektion, im Alter von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg
- Intervention: Einmal täglich 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC und 245 mg TDF
- Vergleichstherapie: Individuelle antiretrovirale Therapie (Operationalisierung abhängig vom Vorliegen einer Umstellungsindikation des untersuchten Patientenkollektivs; siehe Abschnitt 4.2.1)
- Endpunkte: Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen), immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl), gesundheitsbezogene Lebensqualität z. B. anhand des SF-36 oder EQ-5D, unerwünschte Ereignisse
- Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
- Studiendauer: ≥ 48 Wochen

- Publikationstyp: Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht

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

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

Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu EVG/COBI/FTC/TDF bei antiretroviral vorbehandelten jugendlichen Patienten vorliegen, wird in Abschnitt 4.1 auf die Beschreibung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft verzichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu EVG/COBI/FTC/TDF bei antiretroviral vorbehandelten jugendlichen Patienten vor. Es werden entsprechend keine Ergebnisse zum Nutzen oder Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF bei antiretroviral vorbehandelten jugendlichen Patienten präsentiert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Kombination EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild®) ist bereits seit 2013 für HIV-infizierte Erwachsene verfügbar und wurde im Rahmen des mit der Europäischen Zulassungsbehörde vereinbarten pädiatrischen Entwicklungsplans nun auch für antiretroviral vorbehandelte Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten, zugelassen. Da in Deutschland für diese Population mittlerweile jedoch bereits EVG/COBI/FTC/Tenofoviralafenamid (TAF) zur Verfügung steht, das mit TAF einen TDF-basierten neuen nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) mit erheblich verbessertem Sicherheitsprofil enthält, besteht für EVG/COBI/FTC/TDF im deutschen Versorgungskontext kein therapeutischer Bedarf mehr. Dieser Tatsache hat die Europäische Arzneimittelagentur bei der Erweiterung der Zulassung von EVG/COBI/FTC/TDF für jugendliche Patienten dahingehend Rechnung getragen, dass die Zulassung auf jugendliche Patienten beschränkt wurde, für die keine anderen Optionen als TDF-haltige Regime in Frage kommen. Für diese Patienten und für Patienten in anderen europäischen Ländern, in denen EVG/COBI/FTC/TAF bis anhin noch nicht zur Verfügung steht, stellt EVG/COBI/FTC/TDF jedoch eine hochwirksame und gut verträgliche Therapieoption für HIV-infizierte antiretroviral vorbehandelte Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren dar; dies

insbesondere auch im Hinblick auf die Adhärenz, die in dieser Altersgruppe besonders problematisch ist.

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von EVG/COBI/FTC/TDF bei antiretroviral vorbehandelten jugendlichen Patienten mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg vorliegen, wird rein formal **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten.

Patientenpopulation

Die Zulassung von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die antiretroviral nicht-vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind, erfolgte am 24. Mai 2013. Das entsprechende Nutzendossier wurde am 15. Juni 2013 eingereicht; der Beschluss wurde am 15. Dezember 2013 durch den G-BA gefasst [6].

In einer Zulassungserweiterung wurde EVG/COBI/FTC/TDF nun auch zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten, zugelassen. Dies ist die im vorliegenden Dossier untersuchte Population.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Fixkombination EVG/COBI/FTC/TDF (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg), die einmal täglich oral zu einer Mahlzeit eingenommen wird.

Vergleichstherapie

Als zVT für die antiretroviral vorbehandelte jugendliche Patientenpopulation wird in Anlehnung an die bisher stattgefundenen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg) und die jeweilige zVT-Vergabe des G-BA von folgenden zVT ausgegangen [1-5]:

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

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Wirksamkeit
 - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
 - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität z. B. anhand des SF-36 oder EQ-5D
- Unerwünschte Ereignisse
 - Mortalität
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
 - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studientypen

Da RCT mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind, liefern sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, die für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention zuverlässigsten Ergebnisse. Entsprechend werden der Zusatznutzenbewertung, sofern möglich, RCT zugrunde gelegt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

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

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF zur zVT bei antiretroviral vorbehandelten jugendlichen Patienten

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg mit HIV-1-Infektion	1	• Patienten mit anderen Infektionen • Gesunde Personen • Erwachsene Patienten • Patienten <12 Jahre oder mit einem Körpergewicht von <35 kg • Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten	1
Intervention	Einmal täglich 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC und 245 mg TDF	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	Individuelle antiretrovirale Therapie	3	Andere Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird	4

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
	Endpunkte wird berichtet: • Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) • Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Beispiel anhand des SF-36 oder EQ-5D • Unerwünschte Ereignisse		berichtet	
Studientyp	RCT	5	Nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien (Beobachtungsstudien, nicht-interventionelle Studien, einarmige Studien, nicht-vergleichende Studien)	5
Studiendauer	≥48 Wochen	6	<48 Wochen	6
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	• Review-Artikel • Case Reports • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Studienregistereintrag auf welchem keine Ergebnisse verfügbar sind • Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	7
CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, CONSORT=Consolidated Standards Of Reporting Trials, EQ-5D=EuroQoL-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, TDF=Tenofoviridisoproxil				

Begründung der Wahl der Einschlusskriterien für Studien für den direkten Vergleich

Population

Die durch die Zulassungserweiterung abgedeckte Patientenpopulation ergibt sich aus der Fachinformation für EVG/COBI/FTC/TDF: EVG/COBI/FTC/TDF wird zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥35 kg angewendet, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten [7].

Intervention

Das Kriterium der Intervention ergibt sich aus dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) EVG/COBI/FTC/TDF, das laut Fachinformation einmal täglich oral eingenommen wird und die folgenden Substanzen enthält: 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC und 245 mg TDF. Die Einnahme sollte zu einer Mahlzeit erfolgen.

Vergleichstherapie

Das Kriterium der Vergleichstherapie ergibt sich auf Basis der bisher stattgefundenen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg) und die jeweilige zVT-Vergabe des G-BA [1-5].

Für antiretroviral vorbehandelte Patienten wird unabhängig vom Alter als zVT eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen angenommen; diese Therapie wurde bis anhin in jedem Nutzenbewertungsverfahren zu HIV-Produkten als zVT für antiretroviral vorbehandelte Patienten unabhängig vom Alter festgelegt [1-5]. Die Umsetzung und Operationalisierung der individuellen antiretroviral Therapie richtet sich nach dem Vorliegen einer Umstellungsindikation: Liegt eine Umstellungsindikation vor, wird die individuelle antiretrovirale Therapie operationalisiert als Wechsel auf, respektive das Angebot des Wechsels auf eine individuelle antiretrovirale Therapie; liegt keine Umstellungsindikation vor, ist die individuelle antiretrovirale Therapie operationalisiert als unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie.

Endpunkte

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

Studientyp

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

Studiendauer

Das Kriterium der Mindeststudiendauer ergibt sich aus der Leitlinie der European Medicines Agency (EMA) [8], die eine Bewertung des primären Endpunkts (Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL) nach 48 Wochen als adäquat einstuft; dieser ist in der aktualisierten Leitlinie der EMA unverändert [9].

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

“In this guidance document, the term treatment naïve refers to patients who have not previously received antiretroviral therapy, and who are infected with HIV without mutations conferring drug resistance in their major viral populations, as determined by standard genotypic assays (i.e. virus that is predicted to be fully susceptible)” [9].

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Bei allen Recherchen werden nur Studien am Menschen berücksichtigt. Studien an gesunden Teilnehmern werden nicht berücksichtigt. Mithilfe von validierten Filtern wird eine Einschränkung auf RCT vorgenommen. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

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

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

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V (Stand: 24. Januar 2017) werden dabei folgende Aspekte bewertet [10]:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

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

- Sonstige Aspekte (z. B. Behandlung fehlender Werte und Drop-outs)

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

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

In die Bewertung einfließende Studien werden anhand von Design-Charakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Interventionen, primäres Zielkriterium und relevante sekundäre Zielkriterien) beschrieben. Die Beschreibung der Design-Charakteristika deckt die im CONSORT-Statement angegebenen Items 2b bis 14 ab. Darüber hinaus wird der Patientenfluss in den Einzelstudien mithilfe der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Studien, die keine RCT sind, werden anhand des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements beschrieben.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

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

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

Folgende demografische Charakteristika sind von Interesse:

- Alter,
- Geschlecht,
- Baseline Body Mass Index und
- Rasse.

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden, sofern verfügbar,

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

beschrieben. Darüber hinaus werden die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate zu Baseline und die Disposition der Patienten, ggf. mit Angabe der Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Studie oder der Behandlung beschrieben. Der Patientenfluss der Studien wird in einem Flow-Chart dargestellt.

Die Ergebnisse der Einzelstudien werden mittels patientenrelevanter Endpunkte dargestellt und gegenübergestellt. Die folgenden Endpunkte werden als patientenrelevant und entsprechend als nutzenbewertungsrelevant erachtet:

- Wirksamkeit:
 - Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)
 - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Beispiel anhand des EQ-5D oder SF-36
- Unerwünschte Ereignisse:
 - Mortalität
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
 - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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

Für den Fall, dass bei binären Variablen in mindestens einem Behandlungsarm bei $\leq 1\%$ der Patienten Ereignisse aufgetreten sind, wird das Peto Odds Ratio (POR) berechnet und primär für die Zusatznutzenableitung herangezogen. Entsprechend werden Subgruppenanalysen in diesen Fällen ebenfalls basierend auf dem POR berechnet.

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz (MD) berechnet. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen wird in diesen Fällen zusätzlich, zur Abschätzung der klinischen Relevanz des Unterschieds, die standardisierte MD (SMD) mittels Hedges' g berechnet [11]. Dazu wird die Lage des Konfidenzintervalls (KI) in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen. Dieses Verfahren ist äquivalent zum Testen verschobener Nullhypothesen, wenn man verlangt, dass das gesamte KI auf der richtigen Seite der Irrelevanzgrenze liegt [12]. Falls keine validierte Irrelevanzgrenze vorhanden ist, wird die SMD (Hedges' g) und die Lage des KI bezogen auf die Irrelevanzgrenze 0,2 betrachtet [11].

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

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

Ergebnisse von nicht-vergleichenden Studien werden lediglich deskriptiv dargestellt.

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

Grundsätzlich ist die Erhebung von klinischen Endpunkten zu Mortalität und Morbidität in klinischen Studien aufgrund der großen virologischen und immunologischen Therapieerfolge seit Einführung der hochwirksamen antiretroviralen Therapie zunehmend und heute komplett impraktikabel. Das Fortschreiten der Erkrankung wird durch die antiretrovirale Therapie so stark verlangsamt, dass eine unverhältnismäßig lange Beobachtungszeit in klinischen Studien nötig wäre, um klinische Endpunkte wie Morbidität und Mortalität adäquat zu erfassen. Die Ereignishäufigkeiten bei normaler Studiendauer von 48 und 96 Wochen sind nicht ausreichend. Klinische Endpunkt-Studien sind vor diesem Hintergrund im Grunde nicht mehr möglich: Zum einen ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis auf einem Regime zu belassen, wenn dies gegebenenfalls durch eine Therapieumstellung verhindert werden könnte, zum anderen stellen sowohl die erforderliche Studiendauer als auch die notwendige Patientenzahl praktische Hindernisse dar. Die klare

Korrelation zwischen den Surrogatparametern CD4-Zellzahl und Viruslast und den entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitäts-Endpunkten ist in klinischen Studien vielfach validiert worden [13, 14]. Entsprechend werden Zulassungsstudien im HIV-Bereich seit 1997 im Grunde ausnahmslos unter Verwendung der Surrogate durchgeführt.

Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

Wie auch bereits durch den G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) festgestellt, ist die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich unbestritten und der primäre Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ wird in der Gesamtschau der nachfolgend aufgeführten Argumente als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)-definierende Erkrankungen/Tod“ eingeschätzt [15]: Als Gründe für die Einschätzung des Endpunktes Viruslast als valides Surrogat stützt sich das IQWiG auf folgende Punkte:

- Arzneimittelstudien, die auf die Reduzierung der Viruslast ausgerichtet waren, führten im Behandlungsalltag zu einer dramatischen Verbesserung der Prognose für HIV-Patienten hinsichtlich Überleben und Ausbruch der Erkrankung.
- Das biologische Modell ist plausibel.
- Die Korrelation zwischen der individuellen Veränderung der Viruslast und dem Risiko für „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ ist sehr deutlich [13].
- Auch Daten auf Studienebene (Meta-Regressionen) widersprechen dieser Assoziation nicht, auch wenn eine klare Korrelation zwischen den Effekten auf das Surrogat und den Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ kaum gegeben ist. Bei diesen Studien wird der Zusammenhang wahrscheinlich durch den Einschluss vieler Nichtunterlegenheitsstudien (nahe am Nullpunkt) verwässert. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzens für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ auf Basis des Surrogats nicht quantifiziert werden.

Die zeitliche Dynamik des Viruslastabfalls hat dabei eine erhebliche Bedeutung: Leitlinien-gemäß sollte die Viruslast etwa drei, bei hoher Ausgangsviruslast spätestens jedoch sechs Monate nach dem Beginn einer antiretroviralen Therapie unter der Nachweisgrenze sein, anderenfalls sollte eine Umstellung der Therapie in Betracht gezogen werden; dies auch, wenn die Viruslast nach vier Wochen um weniger als 2 Log-Stufen abgefallen ist. Hintergrund dieser Empfehlung ist das bei viraler Replikation potentiell immer vorhandene Risiko einer Resistenzentwicklung: So lange das Virus repliziert und der Patient nicht virologisch supprimiert ist, können Resistenzen selektiert werden. Zudem zeigen Daten, dass die Dauerhaftigkeit einer Therapie mit der Dynamik des Viruslastabfalls korreliert: Je schneller und tiefer die Viruslast abfällt, desto dauerhaft wirksamer die Therapie [16-19]. Vor diesem Hintergrund hat ein virologisches Ansprechen zu Woche 48 im Grunde eine mindestens ebenso große Bedeutung wie ein virologisches Ansprechen zu Woche 96. Auch der von EMA und der Food and Drug Administration (FDA) empfohlene primäre Endpunkt

bei klinischen Studien zu antiretroviralen Produkten ist der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze zu Woche 48 [9, 20].

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

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status; die Veränderung der CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt das immunologische Ansprechen unter einer antiretroviralen Therapie. Neben dem virologischen Ansprechen, erfasst durch die Viruslast, sollte auch immer die CD4-Zellzahl untersucht und bewertet werden. Dies wird auch vom G-BA so empfohlen [21]:

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

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

Auch die EMA stuft den Endpunkt CD4-Zellzahl als valides Surrogat ein und empfiehlt die Erfassung von HI-Viruslast und CD4-Zellzahl [8]:

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

„Effects on the CD4+ T-cell count should always be documented. [...]“

Marschner et al. untersuchten [22] den Zusammenhang zwischen HI-Viruslast bzw. CD4-Zellzahl und Krankheitsprogression. Dabei zeigte sich, dass ein Anstieg der CD4-Zellzahl vs. Baseline um 100 Zellen/ μ L bis Woche 24 mit einem 60% geringeren Risiko einer Krankheitsprogression verbunden ist (95%-KI: 51%-64%, $p < 0,001$).

In einer Meta-Analyse von 15 Studien zeigen Hill et al. [23] einen signifikanten Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Veränderung von CD4-Zellzahl und patientenrelevanten Endpunkten wie „AIDS-definierende Ereignisse/ Tod“.

Die resultierende Korrelation zwischen Behandlungseffekt auf CD4-Zellzahl und klinischem Nutzen zeigt Abbildung 1: Behandlungen, die einen größeren Anstieg der CD4-Zellzahl bedingen, zeigen eine höhere Reduktion der Rate an klinischer Progression. Mit zwei Ausnahmen zeigen alle Studien eine Assoziation zwischen dem Anstieg der CD4-Zellzahl

und einem klinischen Vorteil; das Ausmaß des klinischen Vorteils korrelierte mit der Höhe des Anstiegs der CD4-Zellzahl.

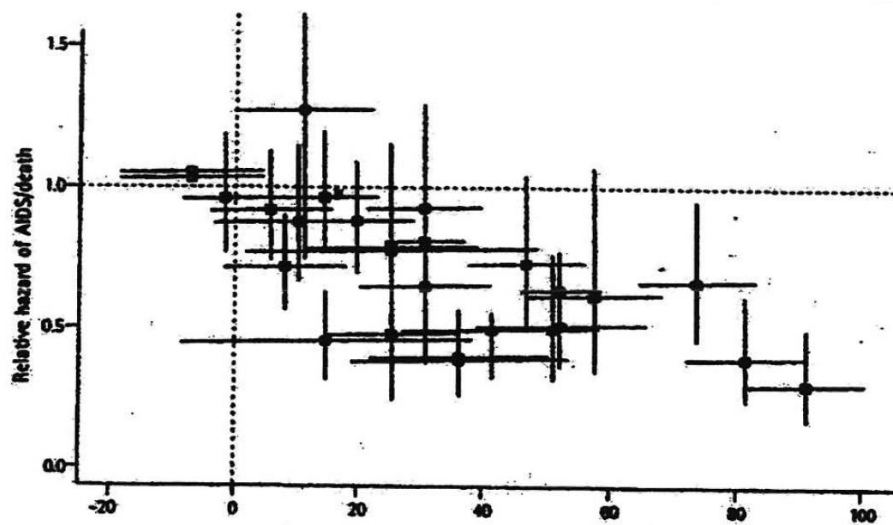


Abbildung 1: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/ Tod)

Quelle: [23]

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, CD4=Cluster of Differentiation 4

Die CD4-Zellzahl ist ein Surrogat für den immunologischen Status, das zuverlässig die Abschätzung des individuellen Risikos, an AIDS zu erkranken, erlaubt: Generell muss ab einer CD4-Zellzahl von <200 CD4-Zellen/ μL mit zunehmender Dauer der Immunsuppression vermehrt mit dem Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen gerechnet werden. Damit ist die Dynamik des CD4-Zellanstiegs gerade zu Beginn einer antiretroviralen Therapie klinisch hochrelevant, da die Patienten bei schnellerem Anstieg der CD4-Zellzahl auch rascher oberhalb des potentiellen Risiko-Bereichs für die Entwicklung AIDS-definierender Erkrankungen liegen. Als wichtigster Immunmarker stellte die CD4-Zellzahl über lange Zeit in allen Leitlinien den primären Empfehlungsmarker für den Beginn einer antiretroviralen Therapie dar. Aufgrund der deutlichen Vorteile hinsichtlich des klinischen Outcomes sowie vor dem Hintergrund des „Treatment as Prevention“-Ansatzes wird mittlerweile in allen relevanten und auch den Deutsch-Österreichischen Leitlinien ein direkter Therapiebeginn unabhängig von der CD4-Zellzahl empfohlen. Die START-Studie (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2) zeigt die klinischen Vorteile einer frühen antiretroviralen Therapie (Therapiebeginn bei >500 CD4-Zellen/ μL im Vergleich zu einem Therapiebeginn bei 350 CD4-Zellen/ μL) deutlich auf und bestätigt damit zudem einmal mehr die Validität der CD4-Zellzahl als Surrogat für das klinische Outcome [24]. Die raschere Rekonstitution des Immunsystems ist somit unabhängig von der CD4-Zellzahl zu Baseline direkt patientenrelevant.

Unerwünschte Ereignisse

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

- Einer der Hauptgründe für eine Umstellung der antiretroviralen Therapie sind Nebenwirkungen [25-27].
- Nebenwirkungen können die Adhärenz negativ beeinflussen [28] und bereits kurze Unterbrechungen oder Therapiephasen mit suboptimaler Adhärenz können, vor allem bei Kombinationen mit fragilem Resistenzprofil, zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgendem immunologischem Versagen [29-32], Resistenzen [33-35] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [36] führen.
- Bei der Verträglichkeit ist nicht nur der rein medizinische Aspekt von Bedeutung, sondern bei bestimmten Nebenwirkungen im gleichen Ausmaß auch der psychologische, da äußerlich sicht- oder wahrnehmbare Nebenwirkungen wie beispielsweise Hautausschläge zur unbeabsichtigten Bekanntgabe einer HIV-Infektion führen und somit direkt stigmatisierend wirken können.
- Es gibt eine ausgeprägte Assoziation zwischen Nebenwirkungen und selbstberichteter Gesundheit, Produktivität am Arbeitsplatz und die Nutzung von Ressourcen im Gesundheitsbereich [37].
- HIV-Infizierte weisen im Vergleich zur nicht-HIV-infizierten Gesamtpopulation ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf: Einen wesentlichen Einfluss hat dabei die durch HIV verursachte chronische Inflammation, die eine bedeutende Rolle in der Entstehung und Progression nicht-AIDS-assoziiierter Erkrankungen spielt [38]. Hinzu kommen neben anderen (kumulative) Effekte aus Alter und jahrelanger antiretroviraler Substanzexposition. Entsprechend relevant ist das Verträglichkeitsprofil der eingesetzten antiretroviralen Substanzen

Vor diesem Hintergrund reflektieren die Verträglichkeitsendpunkte die therapieassoziierte und krankheitsbedingte Morbidität der Patienten und sind somit unmittelbar patientenrelevant. Zudem können sie mit der Notwendigkeit einer Therapieumstellung auf ein möglicherweise komplexeres, die Adhärenz negativ beeinflussendes Regime oder mit einem Therapieabbruch einhergehen. Beides kann zu einem erhöhten Risiko für ein virologisches Versagen führen [39, 40].

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

Neben Wirksamkeitsparametern und Endpunkten zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden daher auch unerwünschte Ereignisse als Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Relevante Ereignisse waren die Mortalität, die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ 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.

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

⁵ 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.

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Auf Studienebene dienen Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit gegenüber methodischer Variation. Dabei können z. B. die Wahl der Auswertungspopulation (ITT-Population vs. alternative Population), der Imputationsalgorithmus (Observed-Auswertung vs. Last Observation Carried Forward-Imputation), die Endpunktoperationalisierung (Bewertung des Endpunkts über verschiedene Messungen) oder der Einschluss von Patienten, die aus besonderen Gründen nicht in der primären Analyse berücksichtigt wurden, variiert werden. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus den Einzelstudien angewiesen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Subgruppenanalysen werden durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Effektmodifikationen gibt.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Zur Identifikation von Effektmodifikationen wird ein auf dem Q-Test basierender p-Wert herangezogen. Bedeutsame Heterogenität zwischen den Subgruppen wird ab einem p-Wert von $<0,05$ angenommen.

Eine detaillierte tabellarische Darstellung von Subgruppenresultaten erfolgt nur für Subgruppenanalysen, die einen statistisch signifikanten Interaktionstest ($p < 0,05$) aufweisen. Alle weiteren Subgruppenanalysen werden lediglich anhand ihres p-Wertes aus dem Interaktionstest dargestellt.

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 möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.

Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, 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 ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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.*

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

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

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

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nicht zutreffend					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-2 haben den Stand vom 4. Oktober 2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

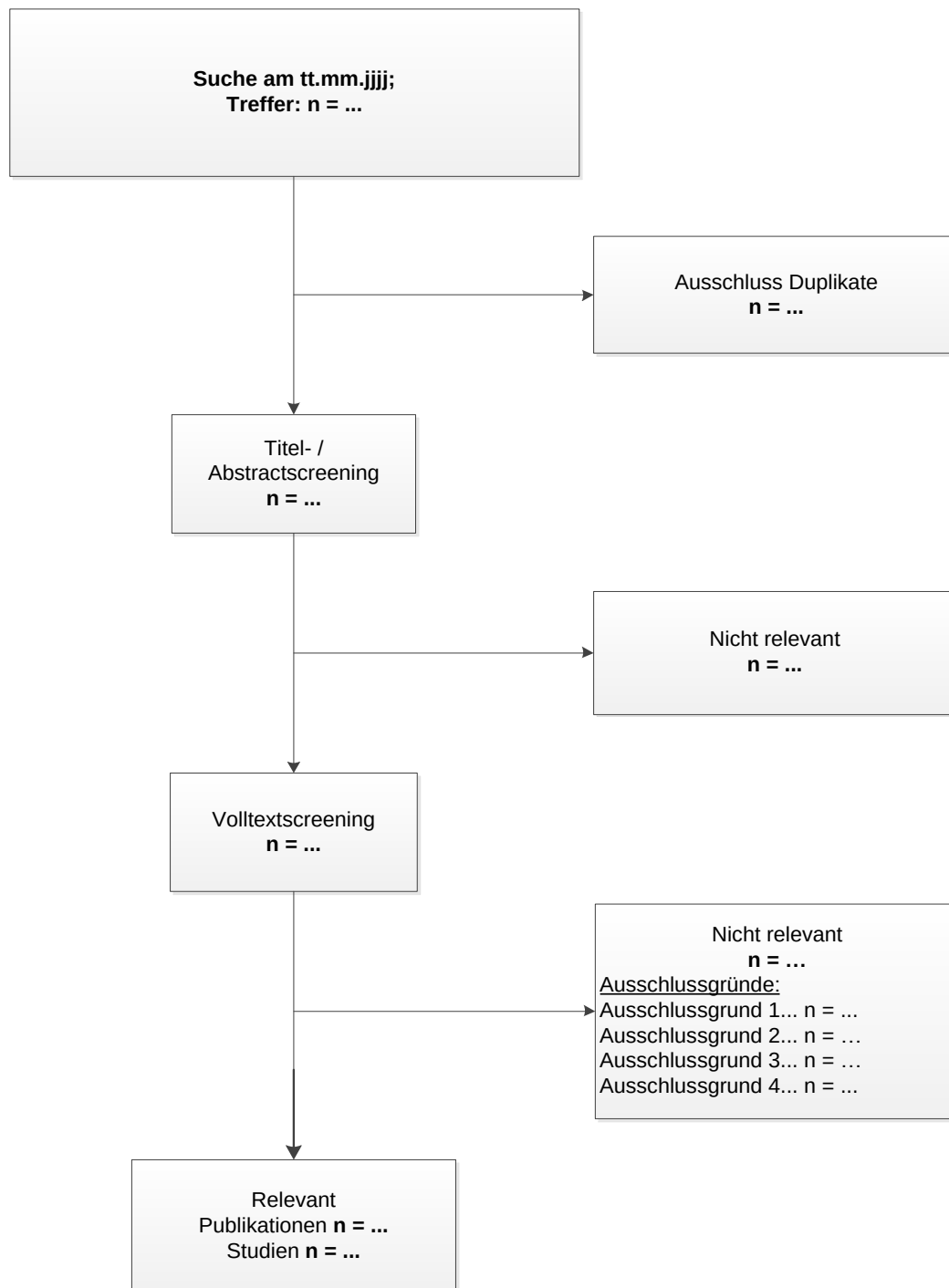


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TDF wurde am 4. Oktober 2017 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt

354 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

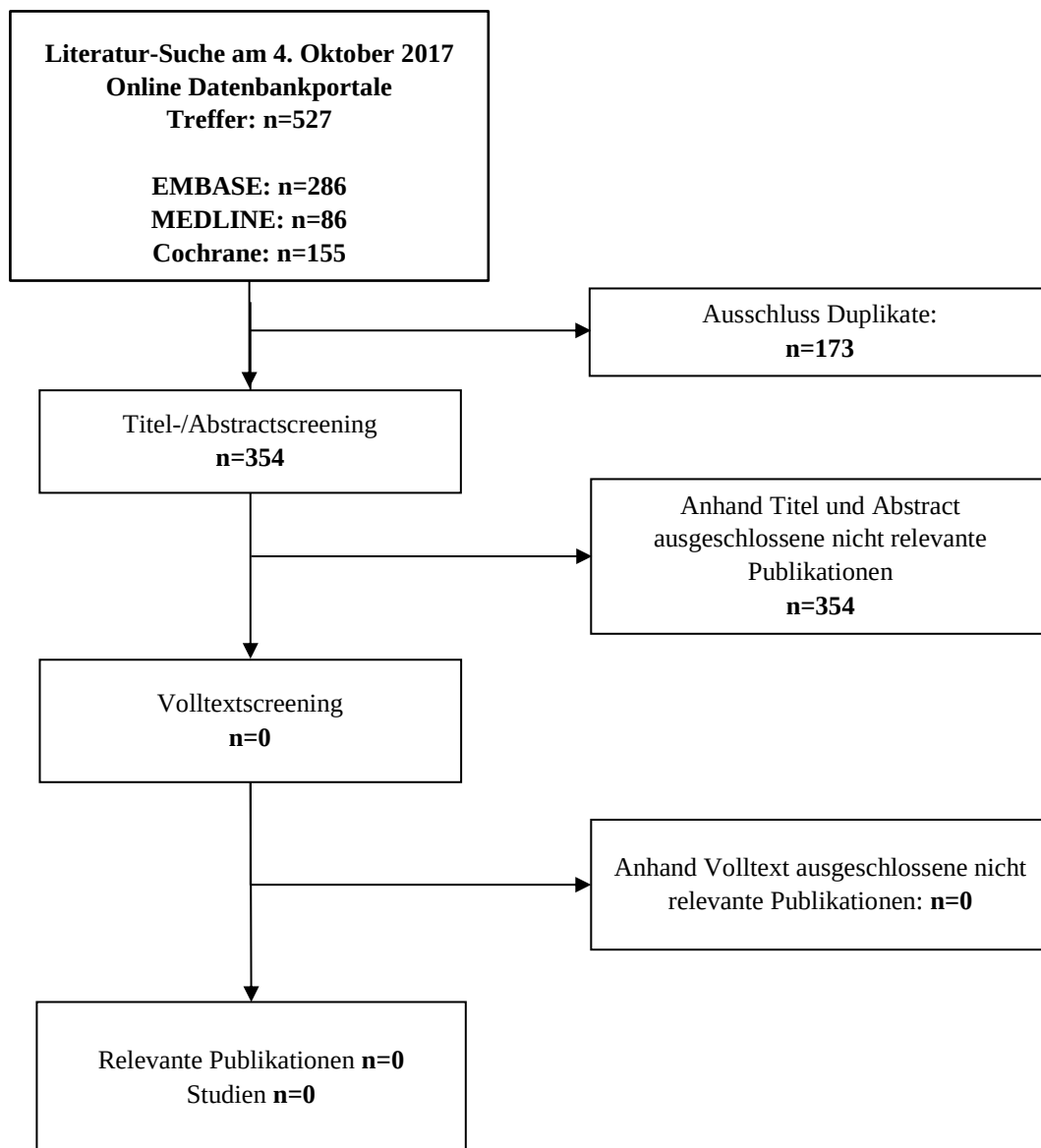


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TDF bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen

Es konnte keine Publikation identifiziert werden, die für die Bewertung von EVG/COBI/FTC/TDF bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen relevant ist.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) 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 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Angaben in der Tabelle 4-4 haben den Stand vom 4. Oktober 2017.

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 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Es liegen keine RCT vor, die zur Beantwortung der Fragestellung bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen geeignet sind.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-9: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-11: 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 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<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 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-15: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-16: 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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-19: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-22: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GS-US-236-0112 ^a Phase II/III	Ja	Ja	Laufend	48 Wochen Extensionsphase: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/TDF oder zum Stopp des Entwicklungsprogramms im betreffenden Land	EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/245 mg)
a: In die Studie wurden lediglich antiretroviral nicht-vorbehandelte jugendliche Patienten eingeschlossen. Somit liegt die Studie nicht im eigentlichen Anwendungsgebiet, wird hier jedoch aufgeführt, da sie im Rahmen der Zulassung für antiretroviral vorbehandelte Jugendliche eingereicht wurde. Es werden jedoch keine Ergebnisse aus dieser Studie in Modul 4 dargestellt. COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, STR=Single-Tablet-Regimen, TDF=Tenofoviridisoproxil					

In die Studie wurden lediglich antiretroviral nicht-vorbehandelte jugendliche Patienten eingeschlossen. Somit liegt die Studie nicht im eigentlichen Anwendungsgebiet, wird hier jedoch aufgeführt, da sie im Rahmen der Zulassung für antiretroviral vorbehandelte Jugendliche eingereicht wurde. Es werden jedoch keine Ergebnisse aus dieser Studie in Modul 4 dargestellt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-22 haben den Stand vom 4. Oktober 2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GS-US-236-0112	Die untersuchte Patientenpopulation liegt nicht im Anwendungsgebiet von EVG/COBI/FTC/TDF.
zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

In die Studie GS-US-236-0112 wurden lediglich antiretroviral nicht-vorbehandelte jugendliche Patienten eingeschlossen. Somit liegt die Studie nicht im eigentlichen Anwendungsgebiet und es werden keine Ergebnisse aus dieser Studie in Modul 4 dargestellt.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

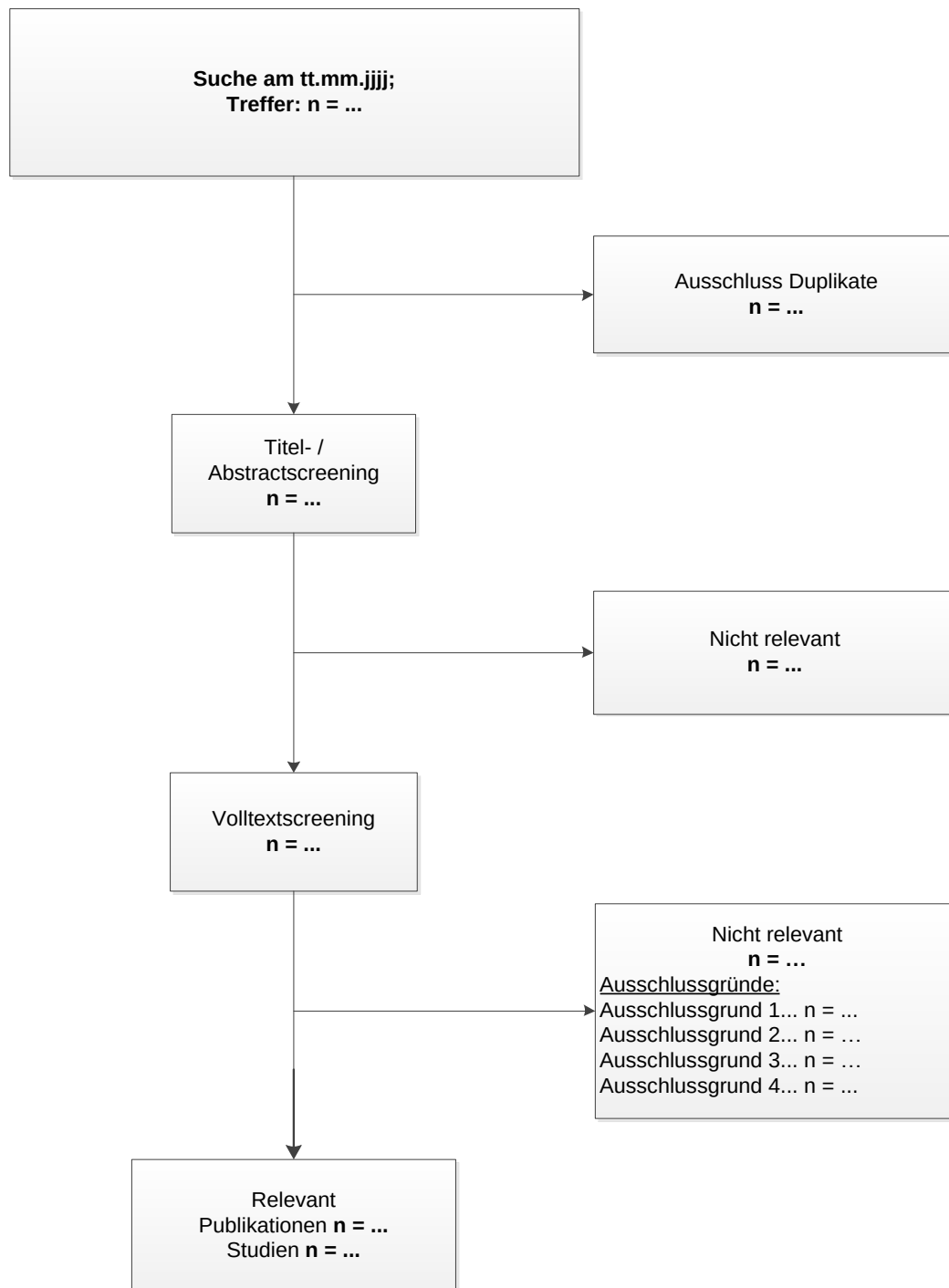


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Es wurden keine Literatur- und Registersuchen auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) 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 4-24: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Es wurden keine Literatur- und Registersuchen auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zbAM

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 4-25: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Es wurden keine Literatur- und Registersuchen auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese Studien nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind.

Es liegen keine Studien vor, die zur Beantwortung der Fragestellung bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen geeignet sind.

4.3.2.3.1 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.

4.3.2.3.2 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.2.1 <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 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Da keine nutzenbewertungsrelevante Studie zu antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen vorliegt, wird auf die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verzichtet.

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.

Die Kombination EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild®) ist bereits seit 2013 für HIV-infizierte Erwachsene verfügbar und wurde im Rahmen des mit der Europäischen Zulassungsbehörde vereinbarten pädiatrischen Entwicklungsplans nun auch für antiretroviral vorbehandelte Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten, zugelassen. Da in Deutschland für diese Population mittlerweile jedoch bereits EVG/COBI/FTC/TAF zur Verfügung steht, das mit TAF einen TDF-basierten neuen NRTI mit erheblich verbessertem Sicherheitsprofil enthält [41], besteht für EVG/COBI/FTC/TDF im deutschen Versorgungskontext kein therapeutischer Bedarf mehr. Dieser Tatsache hat die Europäische Arzneimittelagentur bei der Erweiterung der Zulassung von EVG/COBI/FTC/TDF für jugendliche Patienten dahingehend Rechnung getragen, dass die Zulassung auf jugendliche Patienten beschränkt wurde, für die keine anderen Optionen als TDF-haltige Regime in Frage kommen. Für diese Patienten und für Patienten in anderen europäischen Ländern, in denen EVG/COBI/FTC/TAF bis anhin noch nicht zur Verfügung steht, stellt EVG/COBI/FTC/TDF jedoch eine hochwirksame und gut verträgliche Therapieoption für HIV-infizierte antiretroviral vorbehandelte Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren dar; dies insbesondere auch im Hinblick auf die Adhärenz, die in dieser Altersgruppe besonders problematisch ist.

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von EVG/COBI/FTC/TDF bei antiretroviral vorbehandelten jugendlichen Patienten mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg vorliegen, wird formal **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

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

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht zutreffend.	

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) 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:

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.7 Referenzliste

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

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. 16. Juni 2016.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid. 5. Januar 2017.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. 3. November 2016.

- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. 19. März 2015.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 7. August 2014.
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil. 5. Dezember 2013.
- [7] Gilead Sciences International Ltd. Produktinformation Stribild. Stand der Information: Oktober 2017.
- [8] European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. Doc Ref EMEA/CPMP/EWP/633/02 Revision 2. 2008.
- [9] European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection EMEA/CPMP/EWP/633/02; Rev 3. 2016.
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. Oktober 2016). Stand: 24. Januar 2017.
- [11] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10. Juli 2017.
- [12] Lange S, Kaiser T, Beatrice-Schüler Y, Skipka G, Vervölgyi V, Wieseler B. Bewertung der klinischen Relevanz bei der Nutzenbewertung. Ein formalisiertes Vorgehen zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden auf Skalen. IQWiG im Dialog. 2010.
- [13] Hughes MD. 17: The Evaluation of Surrogate Endpoints in Practice: Experience in HIV. In: Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M, Hrsg. The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005. S. 295-321.
- [14] Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. The New England journal of medicine. 1996 Oct 10;335(15):1091-8.
- [15] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 127. 12. April 2012.
- [16] Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, Jackson JB, Grimes JM, Bosch RJ, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS Clinical Trials Group Protocol 320. Ann Intern Med. 2001 Dec 4;135(11):954-64.
- [17] Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A, Pravettoni G, Caprioli S, Suter F. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000 Sep 1;25(1):36-43.

- [18] Grant PM, Tierney C, Budhathoki C, Daar ES, Sax PE, Collier AC, et al. Early virologic response to abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine during ACTG A5202. *HIV Clin Trials*. 2013 Nov-Dec;14(6):284-91.
- [19] Raboud JM, Montaner JS, Conway B, Rae S, Reiss P, Vella S, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS*. 1998 Sep 10;12(13):1619-24.
- [20] Food and Drug Administration. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. Guidance for Industry. Revision 1. November 2015.
- [21] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses. 6. Mai 2004.
- [22] Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1998 Jan;177(1):40-7.
- [23] Hill AM, DeMasi R, Dawson D. Meta-analysis of antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death. *Antivir Ther*. 1998;3(3):139-45.
- [24] Insight Start Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *The New England journal of medicine*. 2015 Aug 27;373(9):795-807.
- [25] Abgrall S, Ingle SM, May MT, Costagliola D, Mercie P, Cavassini M, et al. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS*. 2013 Mar 13;27(5):803-13.
- [26] Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trecarichi EM, Antinori A, Gatti F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med*. 2010 Feb;11(2):104-13.
- [27] Davidson I, Beardsell H, Smith B, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, et al. The frequency and reasons for antiretroviral switching with specific antiretroviral associations: the SWITCH study. *Antiviral research*. 2010 May;86(2):227-9.
- [28] Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS care*. 2013;25(4):400-14.
- [29] Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*. 2001 Jun 15;15(9):1181-3.
- [30] Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. *Int J STD AIDS*. 2004 Dec;15(12):803-10.
- [31] Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2002 Apr 15;34(8):1115-21.
- [32] Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000 Jul 4;133(1):21-30.

- [33] Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet*. 2006 Jun 17;367(9527):1981-9.
- [34] Parienti JJ, Ragland K, Lucht F, de la Blanchardiere A, Dargere S, Yazdanpanah Y, et al. Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication. *Clin Infect Dis*. 2010 Apr 15;50(8):1192-7.
- [35] Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*. 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
- [36] Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS*. 2011 Jan 28;25(3):279-90.
- [37] daCosta DiBonaventura M, Gupta S, Cho M, Mrus J. The association of HIV/AIDS treatment side effects with health status, work productivity, and resource use. *AIDS care*. 2012;24(6):744-55.
- [38] Capeau J. Premature Aging and Premature Age-Related Comorbidities in HIV-Infected Patients: Facts and Hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2011 Dec;53(11):1127-9.
- [39] Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 6 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 11. Dezember 2015.
- [40] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. July 2016.
- [41] European Medicines Agency. Assessment report: Genvoya. International non-proprietary name: elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide. Procedure No: EMEA/H/C/004042/0000. 2015.
- [42] Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006 Oct;94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ 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**EVG/COBI/FTC/TDF**

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zbAM unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-28, Tabelle 4-29 und Tabelle 4-30 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	4. Oktober 2017
Zeitsegment	1947 bis 2017, 3. Oktober
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [42]

Tabelle 4-28 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 4. Oktober 2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp acquired immune deficiency syndrome/ or exp Human immunodeficiency virus infection/ or exp Human immunodeficiency virus/	431.578
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficien* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	514.431
3	1 or 2	516.002
4	exp cobicistat plus elvitegravir plus emtricitabine plus tenofovir disoproxil/ or exp elvitegravir/	1.418
5	((elvitegravir* and cobicistat* and emtricitabin* and tenofovir* disoproxil*) or (EVG* and COBI* and FTC* and TDF*) or quad or Stribild* or elvitegravir* or GS-9137* or GS9137* or jtk-303* or jtk303* or vitekta*).mp. or 697761-98-1.rm.	3.812
6	4 or 5	3.812
7	3 and 6	1.561
8	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1.504.948
9	7 and 8	286

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	4. Oktober 2017
Zeitsegment	1946 to present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [42]

Tabelle 4-29 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 bis heute: 4. Oktober 2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/ or exp HIV/	300.276
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficien* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	398.162
3	1 or 2	403.070
4	exp Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination/	22
5	((elvitegravir* and cobicistat* and emtricitabin* and tenofovir* disoproxil*) or (EVG* and COBI* and FTC* and TDF*) or quad or Stribild* or elvitegravir* or GS-9137* or GS9137* or jtk-303* or jtk303* or vitekta* or 697761-98-1).mp. or 697761-98-1.rm.	1.720
6	4 or 5	1.720
7	3 and 6	563
8	(randomized or placebo).mp. or randomized controlled trial.pt.	822.678
9	7 and 8	86

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials August 2017
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	4. Oktober 2017
Zeitsegment	1991 to present
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-30 (Anhang): Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 4. Oktober 2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/or exp HIV/	8.380
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficien* syndrom*or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	21.101
3	1 or 2	21.212
4	((elvitegravir* and cobicistat* and emtricitabin* and tenofovir* disoproxil*) or (EVG* and COBI* and FTC* and TDF*) or quad or Stribild* or elvitegravir* or GS-9137* or GS9137* or jtk-303* or jtk303* or vitekta* or 697761-98-1).mp.	254
5	3 and 4	155

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:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel EVG/COBI/FTC/TDF erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Selektion erfolgte für antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg). Die Suche in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) und WHO-ICTRP wurde über die Advanced Search-Funktion durchgeführt.

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	4. Oktober 2017
Suchstrategie	acquired immunodeficiency syndrome OR hiv infection [Condition] AND elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir OR stribild OR quad OR EVG/COBI/FTC/TDF OR elvitegravir OR GS-9137 OR jtk-303 OR vitekta OR EVG [Intervention]
Treffer	73

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	4. Oktober 2017
Suchstrategie	elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir OR stribild OR quad OR EVG/COBI/FTC/TDF OR elvitegravir OR GS-9137 OR jtk-303 OR vitekta OR EVG [search query]
Treffer	51

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	4. Oktober 2017
Suchstrategie	acquired immunodeficiency syndrome OR hiv infection [Condition] AND elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir or evg/cobi/ftc/tdf or elvitegravir or stribild or vitekta or JTK303 or GS-9137 or quad or evg [Intervention]
Treffer	71

Studienregister	PharmNet.Bund																				
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html																				
Datum der Suche	4. Oktober 2017																				
Suchstrategie	<pre>(((((ASUINN=?"Stribild"? OR ASUSUPPCODE=?"Stribild"? OR ASUODESCNAME=?"Stribild"?)) OR (ASUINN=?"Elvitegravir"? OR ASUSUPPCODE=?"Elvitegravir"? OR ASUODESCNAME=?"Elvitegravir"?)) OR FT=?Elvitegravir?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"GS-9137"? OR MEDPROD:MPNAME=?"GS-9137"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRAN=?"GS-9137"?)) OR ASUCASNR="697761-98-1"?) OR (ASUINN=?"GS-9137"? OR ASUSUPPCODE=?"GS-9137"? OR ASUODESCNAME=?"GS-9137"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Vitekta"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Vitekta"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRAN=?"Vitekta"?)) OR (ASUINN=?"EVG"? OR ASUSUPPCODE=?"EVG"? OR ASUODESCNAME=?"EVG"?)) OR FT=?EVG?</pre>  The screenshot shows a search interface with a table of criteria. Each row has a dropdown menu labeled 'Suche nach:' followed by a search term and a dropdown menu labeled 'in' followed by a filter type. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Suche nach:</th> <th>in</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>?Stribild?</td> <td>Active substance</td> </tr> <tr> <td>ODER ?Elvitegravir?</td> <td>Active substance</td> </tr> <tr> <td>ODER ?Elvitegravir?</td> <td>Textfelder</td> </tr> <tr> <td>ODER ?GS-9137?</td> <td>Product name/code</td> </tr> <tr> <td>ODER 697761-98-1</td> <td>CAS-number</td> </tr> <tr> <td>ODER ?GS-9137?</td> <td>Active substance</td> </tr> <tr> <td>ODER ?Vitekta?</td> <td>Product name/code</td> </tr> <tr> <td>ODER ?EVG?</td> <td>Active substance</td> </tr> <tr> <td>ODER ?EVG?</td> <td>Textfelder</td> </tr> </tbody> </table>	Suche nach:	in	?Stribild?	Active substance	ODER ?Elvitegravir?	Active substance	ODER ?Elvitegravir?	Textfelder	ODER ?GS-9137?	Product name/code	ODER 697761-98-1	CAS-number	ODER ?GS-9137?	Active substance	ODER ?Vitekta?	Product name/code	ODER ?EVG?	Active substance	ODER ?EVG?	Textfelder
Suche nach:	in																				
?Stribild?	Active substance																				
ODER ?Elvitegravir?	Active substance																				
ODER ?Elvitegravir?	Textfelder																				
ODER ?GS-9137?	Product name/code																				
ODER 697761-98-1	CAS-number																				
ODER ?GS-9137?	Active substance																				
ODER ?Vitekta?	Product name/code																				
ODER ?EVG?	Active substance																				
ODER ?EVG?	Textfelder																				
Treffer	20																				

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

Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg):

Es wurden keine Publikationen anhand des Volltextes ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-31: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-1
Clinicaltrials.gov	73	73 (Laufende Nr. 1-73)	0
EU-CTR	51	51 (Laufende Nr. 74-124)	0
WHO-ICTRP	71	71 (Laufende Nr. 125-195)	0
PharmNet.Bund	20	20 (Laufende Nr. 196-215)	0
Summe	$\Sigma=215$	$\Sigma=215$	$\Sigma=0$

Tabelle 4-32: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00006617	Four-Drug Combination Therapy With Zidovudine, Lamivudine, 1592U89 (Abacavir), and 141W94 (Amprenavir) in HIV-Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006617	A1 Falsche Population
(2)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	A5 Keine RCT
(3)	NCT00298350	Ritonavir-Boosted GS-9137 vs. Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor(s) in Combination With Background ART.. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00298350	A1 Falsche Population
(4)	NCT00445146	Safety of EVG+RTV Administered With Other Antiretroviral Agents for the Treatment of HIV-1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445146	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(5)	NCT00537966	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966	A1 Falsche Population
(6)	NCT00708162	Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Elvitegravir Versus Raltegravir. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708162	A1 Falsche Population
(7)	NCT00869557	Study of the Safety and Efficacy of Stribild Versus Atripla in Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869557	A1 Falsche Population
(8)	NCT01095796	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Stribild Versus Atripla in Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095796	A1 Falsche Population
(9)	NCT01106586	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Stribild Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Truvada in Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106586	A1 Falsche Population
(10)	NCT01164605	Pilot Study of Raltegravir Lipodystrophy IISP. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164605	A5 Keine RCT
(11)	NCT01328041	A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen.. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328041	A1 Falsche Population
(12)	NCT01363011	Cobicistat-containing Highly Active Antiretroviral Regimens in HIV-1 Infected Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363011	A1 Falsche Population
(13)	NCT01475838	Study to Evaluate Switching From Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor Plus Emtricitabine/Tenofovir Fixed-Dose Combination to the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Single-Tablet Regimen in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475838	A1 Falsche Population
(14)	NCT01495702	Study to Evaluate Switching From Regimens Consisting of a Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Plus Emtricitabine and Tenofovir DF to the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Single-Tablet Regimen in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495702	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(15)	NCT01497899	Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497899	A1 Falsche Population
(16)	NCT01533259	Open-Label Pilot Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Raltegravir Plus Emtricitabine/Tenofovir DF Fixed-Dose Combination to the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Single-Tablet Regimen in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533259	A1 Falsche Population
(17)	NCT01694420	Treatment of Acute HIV Infection With Quad Fixed-dose Combination (FDC) Tablet. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694420	A1 Falsche Population
(18)	NCT01705574	Safety and Efficacy of E/C/F/TDF (Stribild®) Versus RTV-Boosted ATV Plus FTC/TDF (Truvada®) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Women. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705574	A1 Falsche Population
(19)	NCT01721109	Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen (STR) in Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721109	A5 Keine RCT
(20)	NCT01766726	Effects of Newly-Initiated QUAD Therapy on Aortic/Coronary Inflammation in ART-Naïve Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01766726	A1 Falsche Population
(21)	NCT01780506	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780506	A1 Falsche Population
(22)	NCT01797445	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797445	A1 Falsche Population
(23)	NCT01815580	HIV Test and Treat to Prevent HIV Transmission Among MSM and Transgender Women. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815580	A1 Falsche Population
(24)	NCT01815736	Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Participants. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815736	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(25)	NCT01818596	Open-label Safety Study of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818596	A1 Falsche Population
(26)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naïve Adolescents and Virologically Suppressed Children. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854775	A2 Falsche Intervention
(27)	NCT01855867	HIV Non-Occupational Post-Exposure Prophylaxis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855867	A1 Falsche Population
(28)	NCT01923311	Two Part Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of Elvitegravir Administered With a PI/r Background Regimen for ARV Treatment-Experienced Pediatric Participants. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01923311	A2 Falsche Intervention
(29)	NCT01929759	Advanced Neuroimaging Evaluation of the Central Nervous System Biological Changes Associated With Efavirenz Therapy and Switch to an Elvitegravir-based Regimen. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929759	A1 Falsche Population
(30)	NCT01967940	Efficacy of Tenofovir Alafenamide Versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment With Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Plus Atazanavir in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967940	A1 Falsche Population
(31)	NCT01968551	Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Switching From Optimized Stable Antiretroviral Regimens Containing Darunavir to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Plus Darunavir (DRV) in Treatment Experienced HIV-1 Positive Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968551	A1 Falsche Population
(32)	NCT02016924	Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir or Cobicistat-boosted Darunavir in HIV-1 Infected, Treatment-Experienced, Virologically Suppressed Pediatric Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016924	A2 Falsche Intervention
(33)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(34)	NCT02105987	A Phase IIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105987	A1 Falsche Population
(35)	NCT02180438	An Open Label Trial of Stribild for Antiretroviral (ARV)-naïve HIV-2 Infected Adults in Dakar, Senegal. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180438	A1 Falsche Population
(36)	NCT02183909	Connecting Resources for Urban Sexual Health. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183909	A1 Falsche Population
(37)	NCT02198443	Comparison of Two Combinations in Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis for HIV-1: Tenofovir/Emtricitabine (Truvada®) + Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) vs Tenofovir/Emtricitabine/Cobicistat/Elvitegravir (Stribild®). Prospective, Randomized, Open.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02198443	A1 Falsche Population
(38)	NCT02199613	Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir DF/Emtricitabine With Darunavir Treatment Simplification Strategy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199613	A1 Falsche Population
(39)	NCT02203461	Changes in Insulin Resistance in Healthy Volunteers on STRIBILD® Medication. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203461	A1 Falsche Population
(40)	NCT02219217	SSAT061: PK of DTG and EVT/COBI in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219217	A1 Falsche Population
(41)	NCT02220868	Sofosbuvir, Ribavirin, for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 in HIV-Coinfected Patients Receiving Fixed Dose Co-formulation Emtricitabine/Tenofovir/Cobicistat/Elvitegravir: A Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220868	A1 Falsche Population
(42)	NCT02246998	Renal Effect of Stribild or Other Tenofovir DF-containing Regimens Compared to Ritonavir-boosted Atazanavir Plus Abacavir/Lamivudine in Antiretroviral Treatment-naïve HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246998	A1 Falsche Population
(43)	NCT02251236	Elvitegravir (EVG) Cerebrospinal Fluid (CSF) Pharmacokinetics in HIV-Infected Individuals. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251236	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(44)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276612	A2 Falsche Intervention
(45)	NCT02283060	Sleep and Cognition After Atripla to Stribild Switch. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283060	A1 Falsche Population
(46)	NCT02284035	Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284035	A1 Falsche Population
(47)	NCT02302547	Trial to Evaluate the Interest of a Reductive Anti Retroviral Strategy Using Dual Therapy Inspite of Triple Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302547	A1 Falsche Population
(48)	NCT02306577	STRIBILD in Non-Nucleoside Resistant Patients (SINNR STUDY). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306577	A1 Falsche Population
(49)	NCT02325934	Bioequivalence of Crushed Stribild With a Normal Breakfast or With Drip Feed Compared to the Whole Tablet. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325934	A1 Falsche Population
(50)	NCT02351908	Renal Integrase Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351908	A1 Falsche Population
(51)	NCT02383108	Strategy for Maintenance of HIV Suppression With Elvitegravir + Darunavir/Ritonavir in Children. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383108	A2 Falsche Intervention
(52)	NCT02397096	Safety and Efficacy of a Switch to MK-1439A in Human Immunodeficiency Virus (HIV-1)-Infected Participants Virologically Suppressed on an Anti-retroviral Regimen in Combination With Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (MK-1439A-024). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397096	A1 Falsche Population
(53)	NCT02470650	Cost-effectiveness of Different Antiretroviral Treatment in Patients HIV Naive. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02470650	A1 Falsche Population
(54)	NCT02477527	Atripla to Stribild Switch Study to Evaluate Sleep Disturbances. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477527	A1 Falsche Population
(55)	NCT02556268	Interaction With HIV Antiretroviral Agents. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(56)	NCT02605954	Safety and Efficacy of Switching From Regimens of ABC/3TC + a 3rd Agent to E/C/F/TAF Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV 1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954	A1 Falsche Population
(57)	NCT02616029	Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Infected Adults Harboring the Archived Isolated NRTI Resistance Mutation M184V/M184I. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616029	A1 Falsche Population
(58)	NCT02616783	Switching From a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults Aged $\geq$ 60 Years. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783	A1 Falsche Population
(59)	NCT02652624	Safety and Efficacy of Switching to a FDC of B/F/TAF From E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FTC/TDF in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652624	A1 Falsche Population
(60)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660905	A1 Falsche Population
(61)	NCT02707601	Efficacy, Safety, and Tolerability of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Treatment for HIV/HCV Co-infected Participants Who Switch to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) or Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (F/R/TAF) Prior to LDV/SOF HCV Treatment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707601	A1 Falsche Population
(62)	NCT02859558	Early ART to Limit Infection and Establishment of Reservoir. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859558	A1 Falsche Population
(63)	NCT02882230	Evaluation of Neurologic and Psychiatric Adverse Events of Several Antiretroviral Drugs in Real Life Setting. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882230	A1 Falsche Population
(64)	NCT02985996	Body Compartment PK for New HIV Pre-exposure Prophylaxis Modalities. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985996	A1 Falsche Population
(65)	NCT02998320	Evaluation of Compliance With Treatment by Genvoya in HIV Post-exposure Prophylaxis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998320	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(66)	NCT03067285	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. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067285	A1 Falsche Population
(67)	NCT03115736	TAF for HIV-HBV With Renal Dysfunction. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115736	A1 Falsche Population
(68)	NCT03205696	Prevention and Treatment Continuum for Youth at HIV Risk, Acutely Infected and With Established HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205696	A5 Keine RCT
(69)	NCT03251144	Relative Mitochondrial Toxicity of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251144	A1 Falsche Population
(70)	NCT03256422	Antiretroviral Treatment Taken 4 Days Per Week Versus Continuous Therapy 7/7 Days Per Week in HIV-1 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256422	A1 Falsche Population
(71)	NCT03259698	Optimizing the Delivery of HIV nPEP. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259698	A1 Falsche Population
(72)	NCT03275701	Evaluating BMD in Participants ≥50 Years Old Switching From EVG/COBI/FTC/TAF or EVG/COBI/FTC/TDF to ABC/DTG/3TC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275701	A1 Falsche Population
(73)	NCT03280940	Impact of Different Integrase Inhibitor Based Regimen on Immune Activation Among HIV naïve Patient (INTATTI). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280940	A1 Falsche Population
EU-CTR			
(74)	2007-004225-26	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Ritonavir-Boosted Elvitegravir (EVG/r) Versus Raltegravir (RAL) Each Administered With a Backgrou.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004225-26	A1 Falsche Population
(75)	2007-004736-23	A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study of the Safety of Ritonavir-Boosted GS-9137 (GS-9137/r) Administered in Combination with Other Antiretroviral Agents for the Treatment of HIV-1 Infected Subj.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004736-23	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(76)	2007-004936-22	A comparative, double blind trial between 'older' and 'newer' local anesthetics in forefoot surgery under echographic popliteal block.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004936-22	A1 Falsche Population
(77)	2008-003917-29	A Phase 1B Study of the Safety and Pharmacokinetics of Ritonavir-Boosted Elvitegravir (GS-9137/r) Plus a Background Regimen (BR) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Experienced Adolescents. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003917-29	A5 Keine RCT
(78)	2008-006158-16	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregnant women (PANNA). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16	A1 Falsche Population
(79)	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	A1 Falsche Population
(80)	2009-016758-42	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/GS-9350 Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016758-42	A1 Falsche Population
(81)	2009-017951-87	A Phase III study to demonstrate the antiviral activity and safety of dolutegravir in HIV-1-infected adult subjects with treatment failure on an integrase inhibitor containing regimen.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87	A1 Falsche Population
(82)	2009-018001-51	Estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y eficacia de 50 mg una vez al día de GSK1349572 frente a 400 mg dos veces al día de Raltegravir, ambos administrados en com.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51	A1 Falsche Population
(83)	2010-018752-27	Pharmacokinetics of anidulafungin (Ecalta®) given intravenously as antifungal prophylaxis to recipients of an allogeneic haematopoietic stem cell transplant following myeloablative chemotherapy or.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018752-27	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(84)	2010-021734-59	Safety and Efficacy of 120mg and 240mg BI 201335 once daily in combination with pegylated interferon alpha 2a and ribavirin for treatment of chronic Hepatitis C (HCV) genotype 1 infection in HIV/H.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021734-59	A1 Falsche Population
(85)	2011-000488-29	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000488-29	A1 Falsche Population
(86)	2011-000836-27	An Open-Label Re-treatment Study with Peg-Interferon Alfa-2a, Ribavirin and BMS-790052 With or Without BMS-650032 for Subjects With Chronic Hepatitis C Revised Protocol Number 05; Incorporates Ame.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000836-27	A1 Falsche Population
(87)	2011-001646-16	A Dolutegravir Open Label Protocol for HIV infected, Adult and Adolescents Patients with Integrase Resistance. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001646-16	A5 Keine RCT
(88)	2011-002464-24	Clinical study to investigate the efficacy and safety of an estradiol containing cream (0.01 % estradiol) in patients with dermatoporosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002464-24	A1 Falsche Population
(89)	2011-004483-30	A Phase 3b Randomized, Open Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor (PI/r) plus Emtricitabine/Tenofovir Fixed-Dose Combination (FTC/TDF).... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004483-30	A1 Falsche Population
(90)	2011-004963-56	A Phase 3b Randomized, Open Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) plus Emtricitabine (FTC) and Tenofovir DF (TDF) to.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004963-56	A1 Falsche Population
(91)	2011-005422-21	A Phase 3, Open-Label Study with Asunaprevir and Daclatasvir Plus Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) (P/R) (QUAD) for Subjects Who Are Null or Partial Responders to Peginterfer.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005422-21	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(92)	2012-000935-18	TAILoR – (TelmisArtan and InsuLin Resistance in HIV): A Dose-Ranging Phase II Randomised Open-Labelled Trial of Telmisartan as a strategy for the Reduction of Insulin Resistance in HIV-Positive Ind.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000935-18	A1 Falsche Population
(93)	2012-003708-11	A Randomized, Double-blind Phase 3B Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtrici.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003708-11	A1 Falsche Population
(94)	2012-004458-27	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir D.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004458-27	A1 Falsche Population
(95)	2012-005114-20	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive S.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005114-20	A1 Falsche Population
(96)	2013-000102-37	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir D.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000102-37	A1 Falsche Population
(97)	2013-000516-25	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000516-25	A1 Falsche Population
(98)	2013-001476-37	SMILE: Strategy for Maintenance of HIV suppression with elvitegravir+darunavir/ritonavir in children (PENTA 17) - A two-arm, Phase 2/3 multicentre, open-label, randomised study evaluating safety EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001476-37	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(99)	2013-001969-16	A Phase 2/3 Multicenter, Open-Label, Multicohort, Two-Part Study Evaluating the Pharmacokinetics (PK), Safety, and Antiviral Activity of Elvitegravir (EVG) Administered with a Background Regimen (B.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001969-16	A2 Falsche Intervention
(100)	2013-002780-26	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in H.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002780-26	A2 Falsche Intervention
(101)	2013-002830-19	A Phase 3, Two-Part Study to Evaluate the Efficacy of Tenofovir Alafenamide versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment with Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alaf.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002830-19	A1 Falsche Population
(102)	2013-002848-93	Pharmacokinetics of micafungin (Mycamin ®) as antifungal prophylaxis given twice weekly intravenously compared to micafungin given daily to patients at risk for developing an invasive fungal disease.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002848-93	A1 Falsche Population
(103)	2013-005116-10	Elvitegravir concentrations in seminal plasma in HIV-1 infected patients (?ELVIs Study?). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005116-10	A1 Falsche Population
(104)	2014-001193-34	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINE+ COBICIS.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001193-34	A1 Falsche Population
(105)	2014-001348-39	A Phase II, randomized clinical trial to assess the impact of antiretroviral therapy over viral load in seminal fluid in antiretroviral-naïve HIV-positive patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001348-39	A1 Falsche Population
(106)	2014-002095-93	A Randomized, Open Label, Phase 4 Study Evaluating the Renal Effect of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF or other Tenofovir DF-containing Regimens (Ritonavir-boosted Atazanavir p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002095-93	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(107)	2014-002673-11	A Phase 2/3, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11	A2 Falsche Intervention
(108)	2014-004015-36	Role of a switch strategy to elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate (QUAD) on HIV reservoir and immune activation.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004015-36	A1 Falsche Population
(109)	2014-004820-24	Cost-effectiveness of different antiretroviral treatment in patients HIV naive. Randomized clinical, not masked, trial comparing DRVr3TC, ABC3TC (Kivexa) RPV, or EVG COBI FTC TDF (Stribild) for 48.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004820-24	A1 Falsche Population
(110)	2014-005550-18	A Phase III Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate a Switch to MK-1439A in HIV-1-Infected Subjects Virologically Suppressed on a Regimen of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005550-18	A1 Falsche Population
(111)	2015-000274-35	An open-label, randomized, controlled clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged viro.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35	A1 Falsche Population
(112)	2015-000313-40	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000313-40	A5 Keine RCT
(113)	2015-000725-37	A Phase 1 Study to Evaluate the Bioavailability of Boosted Age-Appropriate Pediatric Elvitegravir (EVG) Tablet or Suspension Formulation Compared with Adult EVG 150 mg Tablets in Healthy Adult Volu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000725-37	A1 Falsche Population
(114)	2015-002710-74	A Phase 3b Open-Label Pilot Study to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Inf.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002710-74	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(115)	2015-002711-15	A Phase 3b, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) plus a Third Antiretroviral Agent to the Elvitegr.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002711-15	A1 Falsche Population
(116)	2015-002712-32	A Phase 3b, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Switching from a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide (E/C/F/T.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002712-32	A1 Falsche Population
(117)	2015-002713-30	A Phase 3b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Subjects on Chronic Hemodialysis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002713-30	A1 Falsche Population
(118)	2015-002955-85	A feasibility study to assess the effects of AntiretroViral Intensification with Cenicriviroc for the management of HIV-associated Cognitive Impairment. The AVICCI study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002955-85	A1 Falsche Population
(119)	2015-004243-39	A randomised study of interferon-free treatment for recently acquired hepatitis C in people who inject drugs and people with HIV coinfection.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39	A1 Falsche Population
(120)	2016-001371-69	Tenofovir DP concentrations in seminal cells and semen quality in HIV-1 infected patients receiving a TAF containing regimen. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001371-69	A1 Falsche Population
(121)	2016-003094-18	A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Ca.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18	A1 Falsche Population
(122)	2016-004646-29	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 reversi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004646-29	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(123)	2016-005226-11	Phase 4 clinical trial, randomized to evaluate the effect on immune recovery of triple antiretroviral maintenance therapy (elvitegravir / cobicistat 150/150 mg + tenofovir + emtricitabine alapenami.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005226-11	A1 Falsche Population
(124)	2017-000040-17	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 infec.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000040-17	A1 Falsche Population
WHO-ICTRP			
(125)	CTRI/2013/03/003460	Exercises in HIV/AIDS to improve cardio vascular fitness, immune system and quality of life. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/03/003460	A1 Falsche Population
(126)	DRKS00000722	Noninterventional Study of Safety, Efficacy, Adherence, and Health Related Quality of Life in Patients Receiving a Once Daily Single Tablet Regimen for HIV 1 Infection in Germany STR-NIS – (STRIke). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000722	A1 Falsche Population
(127)	DRKS00006321	PROPHET: Prospective clinical and pharmacoeconomic outcomes study of different first-line antiretroviral treatment strategies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006321	A1 Falsche Population
(128)	EUCTR2007-004225-26-DE	A study involving an experimental drug named elvitegravir for the treatment of HIV-1 infection. The experimental drug or its comparator, named raltegravir, will be given in combination with a background regimen in subjects who are failing their current regimen of HIV medications. The first part of the study is a double-blind study, which means that neither you nor your study doctor will know which study drug you are receiving. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004225-26-DE	A1 Falsche Population
(129)	EUCTR2008-003917-29-GB	A Phase 1B Study of the Safety and Pharmacokinetics of Ritonavir-Boosted Elvitegravir (GS-9137/r) Plus a Background Regimen (BR) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Experienced Adolescents. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003917-29-GB	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(130)	EUCTR2009-016758-42-DE	Clinical research study involving an experimental combination medication, i.e. one pill containing two experimental medications EVG and COBI and two approved medications for the treatment of HIV-1 infection, FTC and TDF, referred as EVG/COBI/FTC/TDF. This is a study that neither the patient or the investigator will know whether the patient is receiving EVG/COBI/FTC/TDF or the comparator drug ritonavir-boosted atazanavir with FTC/TDF. This is a randomized (by chance, like a flip of a coin) study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016758-42-DE	A1 Falsche Population
(131)	EUCTR2011-000488-29-GB	This open label trial will recruit participants with HIV who have mild to moderate kidney function problems. Participants who received no prior anti-HIV medication will receive an investigational single tablet regimen (EVG/COBI/FTC/TDF). This combination tablet contains 2 experimental drugs (EVG and COBI). Participants currently taking ritonavir along with either atazanavir or darunavir plus 2 NRTIs will switch to take COBI combined with either atazanavir or darunavir and two NRTIs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000488-29-GB	A1 Falsche Population
(132)	EUCTR2011-004963-56-GB	This open label trial will recruit patients with HIV who are already receiving anti-HIV treatment which includes a Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) and emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (Truvada). Patients will be randomised to either remain on the same anti-HIV drugs as prior to the study (namely consisting of NNRTI and Truvada) or switch to receive an investigational single tablet regimen (EVG/COBI/FTC/TDF) which contains 2 experimental drugs (EVG and COBI). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004963-56-GB	A1 Falsche Population
(133)	EUCTR2013-002830-19-DE	A clinical research study involving an experimental drug named Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen and Tenofovir Alafenamide Single Agent. This study evaluates if TAF SA is effective against HIV-1 infected subjects when added to subject's current antiretroviral regimen that is no longer effective to treat HIV-1 and if subjects can safely switch to E/C/F/TAF STR plus atazanavir without increasing the amount of virus in their blood. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002830-19-DE	A1 Falsche Population
(134)	EUCTR2013-005116-10-ES	Study to determine the Elvitegravir concentrations in semen in HIV-1 infected patients (?ELVIs Study?). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005116-10-ES	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(135)	EUCTR2014-001193-34-ES	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINE+ COBICISTAT + ELVITEGRAVIR (STRIBILD®). A PROSPECTIVE RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001193-34-ES	A1 Falsche Population
(136)	EUCTR2014-001348-39-ES	Clinical trial to determinate viral load in seminal fluid in HIV-positive patients without previous treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001348-39-ES	A1 Falsche Population
(137)	EUCTR2014-002095-93-GB	A clinical research study to see how six medications that are approved for the treatment of HIV-1 infection affect the kidneys. The six approved medications are Stribild, Truvada, Atripla, Reyataz, Norvir, and Kivexa. Both the patient and the investigator will know which medication the patient is receiving. This is a randomised (by chance, like the flip of a coin) study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002095-93-GB	A1 Falsche Population
(138)	EUCTR2014-004015-36-IT	Role of a switch to an once-daily regimen of antiretroviral therapy on HIV-DNA levels and immune activation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004015-36-IT	A1 Falsche Population
(139)	EUCTR2014-004820-24-ES	Cost-effectiveness of different antiretroviral treatment in patients HIV naive. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004820-24-ES	A1 Falsche Population
(140)	EUCTR2015-000274-35-ES	clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged virological suppression. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000274-35-ES	A1 Falsche Population
(141)	EUCTR2015-000725-37-Outside-EU/EEA	A study to compare a pediatric tablet or suspension of elvitegravir versus the adult 150 mg tablet in healthy adult volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000725-37-Outside-EU/EEA	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(142)	EUCTR2015-002710-74-ES	A study to test the safety, tolerability and how well viral suppression is maintained of switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fixed dose combination (FDC) in HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed and harbor the archived isolated NRTI resistance mutation M184V/M184I. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002710-74-ES	A1 Falsche Population
(143)	EUCTR2015-002711-15-GB	A study to test the safety, tolerability and ability to maintain HIV suppression of switching from a current regimen consisting of abacavir/lamivudine (ABC/3TC) plus a third antiretroviral agent to the elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fixed-dose combination (FDC) in the HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002711-15-GB	A1 Falsche Population
(144)	EUCTR2015-002712-32-GB	A study to test the safety, tolerability and ability to maintain HIV suppression of switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF) containing regimen to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fixed-dose combination (FDC) in the HIV-1 infected subjects aged = 60 years who are virologically suppressed. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002712-32-GB	A1 Falsche Population
(145)	EUCTR2016-001371-69-ES	Tenofovir DP concentrations in seminal cells and semen quality in HIV-1 infected patients receiving a TAF containing regimen. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001371-69-ES	A1 Falsche Population
(146)	EUCTR2016-004646-29-ES	DREAM study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004646-29-ES	A1 Falsche Population
(147)	EUCTR2017-000040-17-FR	Antiretroviral regimen 4 days a week. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000040-17-FR	A1 Falsche Population
(148)	ISRCTN14732216	Clinical trial of qHPV vaccine in HIV positive Men who have sex with men. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14732216	A1 Falsche Population
(149)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042289	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(150)	NCT00298350	Ritonavir-Boosted GS-9137 vs. Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor(s) in Combination With Background ART. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00298350	A1 Falsche Population
(151)	NCT00339040	Safety of and Immune Response to a Novel Human Papillomavirus Vaccine in HIV Infected Children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00339040	A1 Falsche Population
(152)	NCT00445146	Safety of Ritonavir-Boosted Elvitegravir Administered in Combination With Other Antiretroviral Agents for the Treatment of HIV-1 Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00445146	A5 Keine RCT
(153)	NCT00459316	Safety of and Immune Response to a Meningitis Vaccine in HIV-Infected Children and Youth. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00459316	A2 Falsche Intervention
(154)	NCT00537966	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537966	A1 Falsche Population
(155)	NCT00604175	Safety of and Immune Response to the Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in HIV-Infected Women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00604175	A2 Falsche Intervention
(156)	NCT00869557	Study of the Safety and Efficacy of Stribild Versus Atripla in Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00869557	A1 Falsche Population
(157)	NCT00941889	The Effect of HPV Vaccination on Recurrence Rates in HIV Patients With Condylomata. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00941889	A1 Falsche Population
(158)	NCT01095796	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Stribild Versus Atripla in Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095796	A1 Falsche Population
(159)	NCT01461096	Evaluating the Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine at Preventing Anal HPV Infection in HIV-Infected Men and Women. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01461096	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(160)	NCT01475838	Phase 3b Open Label Study to Evaluate Switching From Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor Plus Emtricitabine/Tenofovir Fixed-Dose Combination to the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Single-Tablet Regimen in Virologically Suppressed, HIV 1 Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01475838	A1 Falsche Population
(161)	NCT01512784	Long Term Immunogenicity of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (Gardasil®) in HIV-infected Adolescents and Young Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01512784	A2 Falsche Intervention
(162)	NCT01533259	Open-Label Pilot Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Raltegravir Plus Emtricitabine/Tenofovir DF Fixed-Dose Combination to the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Single-Tablet Regimen in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01533259	A1 Falsche Population
(163)	NCT01705574	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705574	A1 Falsche Population
(164)	NCT01721109	Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen (STR) in Adolescents. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721109	A5 Keine RCT
(165)	NCT01780506	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780506	A1 Falsche Population
(166)	NCT01797445	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01797445	A1 Falsche Population
(167)	NCT01810731	Safety and Immunogenicity Study of Influenza Vaccines in HIV-infected and HIV-uninfected Pregnant Women in Western Kenya. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01810731	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(168)	NCT01815580	HIV Test and Treat to Prevent HIV Transmission Among MSM and Transgender Women. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815580	A1 Falsche Population
(169)	NCT01815736	Open-Label Study to Evaluate Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815736	A1 Falsche Population
(170)	NCT01818596	Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818596	A1 Falsche Population
(171)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naïve Adolescents and Virologically Suppressed Children. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854775	A2 Falsche Intervention
(172)	NCT01923311	Two Part Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of Elvitegravir Administered With a PI/r Background Regimen for ARV Treatment-Experienced Pediatric Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01923311	A2 Falsche Intervention
(173)	NCT01929759	Advanced Neuroimaging Evaluation of the Central Nervous System Biological Changes Associated With Efavirenz Therapy and Switch to an Elvitegravir-based Regimen. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01929759	A1 Falsche Population
(174)	NCT02180438	An Open Label Trial of Stribild for Antiretroviral (ARV)-naïve HIV-2 Infected Adults in Dakar, Senegal. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180438	A1 Falsche Population
(175)	NCT02183909	Connecting Resources for Urban Sexual Health. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02183909	A1 Falsche Population
(176)	NCT02198443	Comparison of Two Combinations in Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis for HIV-1: Tenofovir/Emtricitabine (Truvada®) + Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) vs Tenofovir/Emtricitabine/Cobicistat/Elvitegravir (Stribild®). Prospective, Randomized, Open. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02198443	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(177)	NCT02219217	SSAT061: PK of DTG and EVT/COBI in Healthy Volunteers. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219217	A1 Falsche Population
(178)	NCT02220868	Sofosbuvir, Ribavirin, for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 in HIV-Coinfected Patients Receiving Fixed Dose Co-formulation Emtricitabine/Tenofovir/Cobicistat/Elvitegravir: A Pilot Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220868	A1 Falsche Population
(179)	NCT02251236	Elvitegravir (EVG) Cerebrospinal Fluid (CSF) Pharmacokinetics in HIV-Infected Individuals. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02251236	A1 Falsche Population
(180)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276612	A2 Falsche Intervention
(181)	NCT02283060	Sleep and Cognition After Atripla to Stribild Switch. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283060	A1 Falsche Population
(182)	NCT02284035	Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284035	A1 Falsche Population
(183)	NCT02306577	STRIBILD in Non-Nucleoside Resistant Patients (SINNR STUDY). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02306577	A1 Falsche Population
(184)	NCT02325934	Bioequivalence of Crushed Stribild With a Normal Breakfast or With Drip Feed Compared to the Whole Tablet. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02325934	A1 Falsche Population
(185)	NCT02351908	Renal Integrase Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351908	A1 Falsche Population
(186)	NCT02383108	Strategy for Maintenance of HIV Suppression With Elvitegravir + Darunavir/Ritonavir in Children. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02383108	A2 Falsche Intervention
(187)	NCT02397096	Safety and Efficacy of a Switch to MK-1439A in Human Immunodeficiency Virus (HIV-1)-Infected Participants Virologically Suppressed on an Anti-retroviral Regimen in Combination With Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (MK-1439A-024). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397096	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(188)	NCT02474901	Shedding, Immunogenicity and Safety of Quadrivalent Live Intranasal Influenza Vaccine (QLAIV) in HIV-infected Children and Young Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02474901	A2 Falsche Intervention
(189)	NCT02477527	Atripla to Stribild Switch Study to Evaluate Sleep Disturbances. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02477527	A1 Falsche Population
(190)	NCT02556268	Interaction With HIV Antiretroviral Agents. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556268	A1 Falsche Population
(191)	NCT02600819	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Adults on Chronic Hemodialysis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600819	A1 Falsche Population
(192)	NCT02744040	Modulating the Impact of Critical Events in Early HIV Infection: Effect of ART Initiation and Alcohol Use. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744040	A1 Falsche Population
(193)	NCT02859558	Early ART to Limit Infection and Establishment of Reservoir. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02859558	A1 Falsche Population
(194)	NCT02882230	Evaluation of Neurologic and Psychiatric Adverse Events of Several Antiretroviral Drugs in Real Life Setting. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02882230	A1 Falsche Population
(195)	PER-066-14	PROJECT “¿SABES?”. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-066-14	A1 Falsche Population
PharmNet.Bund			
(196)	2007-004225-26	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Ritonavir-Boosted Elvitegravir (EVG/r) Versus Raltegravir (RAL) Each Administered With a Background Regimen in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Experienced Adults.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(197)	2008-006158-16	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregnant women (PANNA). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(198)	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(199)	2009-016758-42	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/GS-9350 Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(200)	2010-021734-59	Safety and Efficacy of 120 mg and 240 mg BI 201335 once daily in combination with pegylated interferon alpha 2a and ribavirin for treatment of chronic Hepatitis C (HCV) genotype 1 infection in HIV/HCV-co-infected patients. A multinational, randomised, parallel group, open-label trial. - Sicherheit und Wirksamkeit von einmal täglich 120 mg und 240 mg BI 201335 in Kombination mit pegyliertem Interferon-alpha 2a und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (HCV) Infektion vom Genotyp 1 bei Patienten mit einer HIV/HCV Koinfektion. Eine multinationale, randomisierte offene Studie mit parallelen Gruppen.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(201)	2011-000488-29	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(202)	2011-001187-21	A Phase I/II, Open Monocentric Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of An Autologous Tissue-Engineered Vascular Graft In Paediatric Patients Requiring Reconstruction Of Right Ventricle Outflow Tract. - Offene, monozentrische Phase-I/II Pilot-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit eines aus körpereigenen Zellen hergestellten, Blutgefäßkonstrukts bei Kindern die eine Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts benötigen.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(203)	2011-004483-30	A Phase 3b Randomized, Open Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor (PI/r) plus Emtricitabine/Tenofovir Fixed-Dose Combination (FTC/TDF) to the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single-Tablet Regimen (EVG/COBI/FTC/TDF) in Virologically Suppressed, HIV 1 Infected Patients.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(204)	2011-004963-56	A Phase 3b Randomized, Open Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) plus Emtricitabine (FTC) and Tenofovir DF (TDF) to the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single-Tablet Regimen (EVG/COBI/FTC/TDF) in Virologically Suppressed, HIV 1 Infected Patients. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(205)	2012-004458-27	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment- Naïve Adults. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(206)	2012-005114-20	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(207)	2013-000102-37	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment- Naïve Adults. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(208)	2013-000516-25	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(209)	2013-001476-37	SMILE: Strategy for Maintenance of HIV suppression with elvitegravir+darunavir/ritonavir in children (PENTA 17) - A two-arm, Phase 2/3 multicentre, open-label, randomised study evaluating safety and antiviral effect of current standard antiretroviral therapy compared to elvitegravir (EVG) administered with darunavir/ritonavir (DRV/r) in HIV-1 infected, virologically suppressed paediatric participants.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(210)	2013-001969-16	A Phase 2/3 Multicenter, Open-Label, Multicohort, Two-Part Study Evaluating the Pharmacokinetics (PK), Safety, and Antiviral Activity of Elvitegravir (EVG) Administered with a Background Regimen (BR) Containing a Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor (PI/r) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Experienced Pediatric Subjects.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(211)	2013-002830-19	A Phase 3, Two-Part Study to Evaluate the Efficacy of Tenofovir Alafenamide versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment with Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide plus Atazanavir in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Experienced Adults. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(212)	2014-005550-18	A Phase III Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate a Switch to MK-1439A in HIV-1-Infected Subjects Virologically Suppressed on a Regimen of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs).SUBTITLE: Amendment to Include Switches From Additional Antiretroviral Regimens.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(213)	2015-002710-74	A Phase 3b Open-Label Pilot Study to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Infected Adult Subjects Harboring the Archived Isolated NRTI Resistance Mutation M184V/M184I. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(214)	2015-002711-15	A Phase 3b, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) plus a Third Antiretroviral Agent to the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Infected Adult Subjects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(215)	2015-002713-30	A Phase 3b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Subjects on Chronic Hemodialysis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-33 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 4-33 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-33 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische 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 4-34 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

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

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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:
