

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Elvitegravir / Cobicistat / Emtricitabin /
Tenofoviralaftamid (Genvoya[®])
Gilead Sciences GmbH*

Modul 4A

*Zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen
Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Kindern (≥ 6 Jahre
und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg), wenn andere
Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten
ungeeignet sind. Bei dem HI-Virus dürfen keine
bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der
INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen
nachweisbar sein.*

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik	16
4.2.1 Fragestellung	16
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	18
4.2.3 Informationsbeschaffung	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	24
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	36
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	37
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	37
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	38
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	41
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	42
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	45
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	47
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	49
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	50
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	50
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	53
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	54
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	54

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	54
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	54
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	55
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	55
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	55
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	58
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	59
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	59
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	59
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	61
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	61
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	61
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	61
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	63
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	65
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zbAM	65
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	67
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	67
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	72
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	73
4.3.2.3.3.1	Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) – weitere Untersuchungen	73
4.3.2.3.3.2	Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) – weitere Untersuchungen	75
4.3.2.3.3.3	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	77
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	79
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	79
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	80
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	80
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	81
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	82
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	82
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	82
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	83
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	83
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	83
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	87
4.7	Referenzliste.....	87

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	91
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	95
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	98
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	99
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	154
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	166

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF zur zVT bei antiretroviral nicht-vorbehandelten pädiatrischen Patienten	19
Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF zur zVT bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten	20
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	52
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	55
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	56
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	56
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	57
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	57
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	59

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	60
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	60
Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zbAM	62
Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	63
Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zbAM	65
Tabelle 4-26: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	66
Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zbAM	68
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	69
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Safety-Population)	69
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Patientendisposition).....	70
Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	72
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) – weitere Untersuchungen mit dem zbAM	73
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <50 Kopien/mL) aus weitere Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population, Woche 24).....	75
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) – weitere Untersuchungen mit dem zbAM	75
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Veränderung CD4-Zellzahl aus weitere Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population)	76
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zbAM	77
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Safety-Population)	78
Tabelle 4-38: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	82
Tabelle 4-39 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 20. November 2017	92
Tabelle 4-40 (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: 20. November 2017	93
Tabelle 4-41 (Anhang): Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 20. November 2017.....	94

Tabelle 4-42: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten.....	99
Tabelle 4-43: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten.....	99
Tabelle 4-44: Überblick der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten	126
Tabelle 4-45: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten	126
Tabelle 4-46 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G292-0106.....	155
Tabelle 4-47 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	167

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod)	34
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Kindern.....	44
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Kindern.....	45
Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	53
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	64
Abbildung 7: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod)	86
Abbildung 8: Flow-Chart der Studie G292-0106 (Kohorte 2).....	165

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
ALT	Aspartat-Aminotransferase
ANOVA	Analysis of Variance
ART	Antiretrovirale Therapie
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATV	Atazanavir
AUC	Area Under the Curve
AZT	Zidovudin
BMI	Body Mass Index
CD4	Cluster of Differentiation 4
COBI	Cobicistat
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DRV	Darunavir
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry)
EFV	Efavirenz
eGFR _{Schwartz}	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Schwartz (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
EVG	Elvitegravir
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Emtricitabin

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HAART	Hochwirksame antiretrovirale Therapie (Highly Active Anti-retroviral Therapy)
HI-Virus/HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
INI	Integrase-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
KS	Kaposi-Sarkom
LOCF	Last Observation Carried Forward
LPV	Lopinavir
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten in der Analyse
n	Anzahl der Patienten in der Kategorie/mit Ereignis
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
OR	Odds Ratio
PI	Protease Inhibitor
PK	Pharmakokinetik
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz

Abkürzung	Bedeutung
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
SAS	Safety-Analyse-Set
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen (36-Item Short Form Health Survey)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
STE	Surrogate-Threshold-Effekt
STR	Single-Tablet-Regime
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofoviridisoproxil)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZN	Zusatznutzen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (im Folgenden: EVG/COBI/FTC/TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Gemäß Label wird EVG/COBI/FTC/TAF zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) wie folgt angewendet:

- Bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg
- Bei Kindern ≥ 6 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind.

Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI), FTC oder Tenofovir (TFV) verbundenen Mutationen nachweisbar sein. Siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.

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

In einem bereits eingereichten Nutzendossier für EVG/COBI/FTC/TAF (Einreichung am 1. Januar 2016, Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses [G-BA]: 16. Juni 2016) wurden erwachsene und jugendliche Patienten mit HIV-1-Infektion untersucht. In einer Zulassungserweiterung wurde EVG/COBI/FTC/TAF nun auch zur Behandlung pädiatrischer Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg mit HIV-1-Infektion zugelassen, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind.

Die im vorliegenden Dossier interessierende und nutzenbewertungsrelevante Patientenpopulation besteht somit aus antiretroviral nicht-vorbehandelten und antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg; entsprechend ergeben sich zwei Teilpopulationen.

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

Als zVT für die antiretroviral nicht-vorbehandelte pädiatrische Patientenpopulation wurden vom G-BA folgende Therapien festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 23. März 2017):

- Eine antiretrovirale Therapie aus zwei nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): (Abacavir [ABC] oder Lamivudin [3TC] oder FTC¹ oder Zidovudin [AZT]) und einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI): (Efavirenz [EFV] oder Nevirapin [NVP]) oder einem Protease Inhibitor (PI) (Lopinavir [LPV] oder Atazanavir [ATV] oder Darunavir [DRV] jeweils geboostert mit Ritonavir [/r]).

Als zVT für die antiretroviral vorbehandelte pädiatrische Patientenpopulation wurden vom G-BA folgende Therapien festgelegt:

- 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.

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/TAF bei pädiatrischen Patienten mit HIV-1-Infektion vor.

¹ Da FTC und 3TC zulassungsgemäß nicht in Kombination eingesetzt werden dürfen, ergibt sich die Festlegung des Backbones wie folgt: ABC in Kombination mit 3TC oder FTC.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

- Population:
 - Antiretroviral nicht-vorbehandelte pädiatrische Patienten
 - Antiretroviral vorbehandelte pädiatrische Patientenmit einer HIV-1-Infektion, ≥ 6 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg.
- Intervention: Einmal täglich 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC und 10 mg TAF
- Vergleichstherapie:
 - Antiretroviral nicht-vorbehandelte pädiatrische Patienten:
EFV oder DRV/r oder ATV/r jeweils in Kombination mit ABC/3TC oder ABC/FTC
 - Antiretroviral vorbehandelte pädiatrische Patienten:
Individuelle antiretrovirale Therapie
- 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/TAF bei pädiatrischen 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/TAF bei pädiatrischen Patienten vor.

Da die Studie G292-0106 zur Zulassung von EVG/COBI/FTC/TAF bei pädiatrischen Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg eingereicht wurde, werden die Ergebnisse aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem auch ihrer klinischen Relevanz in der Teilpopulation der pädiatrischen Patienten dargestellt, jedoch nicht zur Zusatznutzenbewertung herangezogen:

Alle 23 Patienten erreichten zu Woche 24 ein virologisches Ansprechen. Nach 24 Wochen sank die CD4-Zellzahl der Patienten im Mittel um 150 Zellen/ μ L. Zu Woche 32 lagen schon Ergebnisse für 19 Patienten vor. Hier zeigt sich eine mittlere Abnahme der CD4-Zellzahl um 79 Zellen/ μ L. 17 (73,9%) Patienten wiesen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten gar nicht auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Bauchschmerzen (26,1%) und Erbrechen (21,7%) aus der SOC gastrointestinale Erkrankungen, Infektionen der Atemwege (30,4%) aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Prellung (8,7%) aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Vitamin-D-Mangel (13,0%) aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Kopfschmerzen (13,0%) aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems und allergische Rhinitis (8,7%) aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Aufgrund der bislang wenigen zugelassenen Arzneimittel für die pädiatrische Population im ≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg, respektive mangels Neuzulassungen in den letzten Jahren für diese spezielle Population, ist der therapeutische Bedarf hier besonders hoch. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat bei der Erweiterung der Zulassung von EVG/COBI/FTC/TAF für Kinder eine Einschränkung auf solche Patienten vorgenommen, für die andere Regime aufgrund von Toxizitäten nicht in Frage kommen. Diese Einschränkung erfolgte jedoch nicht auf Basis der vorliegenden Daten, sondern beruht darauf, dass nach Einschätzung der EMA für die sensible Population der Kinder im Rahmen der vorliegenden Studie keine ausreichenden Daten im Hinblick auf die Langzeitsicherheit für eine uneingeschränkte Zulassung vorliegen (geringe Anzahl der Kinder in der Studie, Dauer der Behandlung). Da jedoch ein ungedeckter therapeutischer Bedarf an verbesserten und vereinfachten Behandlungsregimen für Kinder besteht, erfolgte die Erweiterung der Zulassung in der vorliegenden Form.

EVG/COBI/FTC/TAF stellt somit eine relevante Therapieoption dar, welche neben der hohen Wirksamkeit eine sehr gute Verträglichkeit aufweist. Zudem ist es das erste für diese Population verfügbare Single-Tablet-Regime (STR), das die in der Indikation besonders notwendige Adhärenz fördert.

Da jedoch keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von EVG/COBI/FTC/TAF bei pädiatrischen Patienten mit HIV-1-Infektion ≥ 6 bis < 12 Jahre und einem Körpergewicht von ≥ 25 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 des STR EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zVT. Gemäß Label wird EVG/COBI/FTC/TAF zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1 wie folgt angewendet:

- Bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg
- Bei Kindern ≥ 6 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind.

Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

Die für dieses Dossier relevante Population sind Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg.

Patientenpopulation

In einem bereits eingereichten Nutzendossier für EVG/COBI/FTC/TAF (Einreichung am 1. Januar 2016, Beschlussfassung des G-BA: 16. Juni 2016) wurden erwachsene und jugendliche Patienten mit HIV-1-Infektion untersucht.

In einer Zulassungserweiterung wurde EVG/COBI/FTC/TAF nun auch für eine Therapie von pädiatrischen Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahre mit HIV-1-Infektion und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg zugelassen.

Die im vorliegenden Dossier interessierende und nutzenbewertungsrelevante Patientenpopulation besteht somit aus antiretroviral nicht-vorbehandelten und antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg; entsprechend ergeben sich zwei Teilpopulationen.

Intervention

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

Vergleichstherapie

Als zVT für die antiretroviral nicht-vorbehandelte pädiatrische Patientenpopulation wurden vom G-BA folgende Therapien festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 23. März 2017, [1]):

- Eine antiretrovirale Therapie aus zwei NRTI (ABC oder 3TC oder FTC¹ oder AZT) und einem NNRTI (EFV oder NVP) oder einem PI (LPV/r oder ATV/r oder DRV/r).

Als zVT für die antiretroviral vorbehandelte pädiatrische Patientenpopulation wurden vom G-BA folgende Therapien festgelegt:

- 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.

Der Festlegung des G-BA zu den zVT für die pädiatrischen Patienten wird gefolgt.

Endpunkte

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

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

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von 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/TAF in den entsprechenden Teilpopulationen 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/TAF zur zVT bei antiretroviral nicht-vorbehandelten pädiatrischen Patienten

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Kinder (≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg) mit HIV-1-Infektion, deren HI-Virus keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen darf.	1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit anderen Infektionen • Gesunde Personen • Erwachsene und jugendliche Patienten ≥ 12 Jahre • Kinder < 6 Jahre oder mit einem Körpergewicht von < 25 kg • Antiretroviral vorbehandelte Kinder 	1
Intervention	Einmal täglich 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC und 10 mg TAF	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	EFV oder NVP oder DRV/r oder ATV/r jeweils in Kombination mit ABC/3TC oder ABC + FTC in der zugelassenen Dosierung	3	Andere Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) • Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Beispiel anhand des SF-36 oder EQ-5D • Unerwünschte Ereignisse 	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien (Beobachtungsstudien, nicht-interventionelle Studien, einarmige Studien, nicht-vergleichende Studien)	5
Studiendauer	≥ 48 Wochen	6	< 48 Wochen	6

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> • Review-Artikel • Case Reports • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Studienregistereintrag auf welchem keine Ergebnisse verfügbar sind • Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden 	7
<p>3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, CD4=Cluster of Differentiation 4, ATV=Atazanavir, COBI=Cobicistat, CONSORT=Consolidated Standards Of Reporting Trials, DRV=Darunavir, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, EQ-5D=EuroQoL-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FTC=Emtricitabin, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, TAF=Tenofoviralfenamid</p>				

Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF zur zVT bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Antiretroviral vorbehandelte Kinder (≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg) mit HIV-1-Infektion, deren HI-Virus keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen darf.	1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit anderen Infektionen • Gesunde Personen • Erwachsene und jugendliche Patienten ≥ 12 Jahre • Kinder < 6 Jahre oder mit einem Körpergewicht von < 25 kg • Antiretroviral nicht-vorbehandelte Kinder 	1
Intervention	Einmal täglich 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC und 10 mg TAF	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	Individuelle antiretrovirale Therapie	3	Andere Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) • Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Beispiel anhand des SF-36 oder EQ-5D • Unerwünschte Ereignisse 	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Studientyp	RCT	5	Nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien (Beobachtungsstudien, nicht-interventionelle Studien, einarmige Studien, nicht-vergleichende Studien)	5
Studiendauer	≥48 Wochen	6	<48 Wochen	6
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> • Review-Artikel • Case Reports • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Studienregistereintrag auf welchem keine Ergebnisse 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, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, TAF=Tenofovirafenamid

Begründung der Wahl der Einschlusskriterien für Studien für den direkten Vergleich

Population

Die Patientenpopulation ergibt sich aus dem Wortlaut der Zulassung für EVG/COBI/FTC/TAF: Gemäß Label wird EVG/COBI/FTC/TAF zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1 wie folgt angewendet:

- Bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥35 kg
- Bei Kindern ≥6 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥25 kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind.

Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen nachweisbar sein [2].

Die für dieses Dossier relevante Zulassungserweiterung umfasst die Population der Kinder ≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥25 kg.

Entsprechend der Zulassung werden die zwei Teilpopulationen der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten pädiatrischen Patienten (≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥25 kg) separat betrachtet.

Intervention

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

Vergleichstherapie

Das Kriterium der Vergleichstherapie ergibt sich gemäß Festlegung des G-BA vom 23. März 2017.

Als zVT für antiretroviral nicht-vorbehandelte pädiatrische Patienten legte der G-BA eine antiretrovirale Therapie aus zwei NRTI (ABC oder 3TC oder FTC¹ oder AZT) und einem NNRTI (EFV oder NVP) oder einem PI (LPV oder ATV/r oder DRV/r) fest.

Da FTC und 3TC zulassungsgemäß nicht in Kombination eingesetzt werden dürfen, ergibt sich die Festlegung des Backbones wie folgt: ABC in Kombination mit 3TC oder FTC. Des Weiteren wird der Festlegung des G-BA grundsätzlich gefolgt, wobei AZT und LPV nicht berücksichtigt werden: Zwar in den pädiatrischen Leitlinien aufgrund der umfangreichen klinischen Evidenz teils noch empfohlen, ist AZT aufgrund des ungünstigen Sicherheitsprofils (primär Lipoatrophie und hämatologische Nebenwirkungen) heute nicht mehr als Standardtherapie zu betrachten. Für Erwachsene wird AZT daher explizit nicht mehr empfohlen und für Kinder ist die Kombination aus ABC+3TC bevorzugt einzusetzen. Auch LPV wird aufgrund des ungünstigeren Nebenwirkungsprofils nicht mehr berücksichtigt, zumal primär mit DRV ein deutlich verträglicherer PI verfügbar ist; dies entspricht auch der Deutsch-Österreichischen Leitlinien-Empfehlung für Erwachsene.

Für antiretroviral vorbehandelte Patienten wurde unabhängig vom Alter als zVT eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen festgelegt [1].

Endpunkte

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

Studientyp

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

Studiendauer

Das Kriterium der Mindeststudiendauer ergibt sich aus der Leitlinie der EMA [3], die eine Bewertung des primären Endpunkts (Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze von

50 Kopien/mL) nach 48 Wochen als adäquat einstuft; dieser ist in der aktualisierten Leitlinie der EMA unverändert [4].

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)” [4].

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten

vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen 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/TAF 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 Dossievorlage. Basis der Bewertung sind Informationen aus dem klinischen Studienbericht (CSR) (falls vorhanden), Registereinträgen oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen klinischen Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen werden dabei folgende Aspekte bewertet [5]:

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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

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

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Relevante demografische Charakteristika umfassen

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

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden, sofern verfügbar,

- Ausgangsviruslast (HIV-1-RNA-Kopien) zu Baseline (kategorial; Darstellung der Viruslast als stetiger Parameter nur für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten),
- CD4-Zellzahl zu Baseline (stetig und kategorial) und
- HIV-Krankheitsstatus zu Baseline

beschrieben. Darüber hinaus werden die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 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 betrachtet und entsprechend als nutzenbewertungsrelevant erachtet:

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

- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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

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

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 [6]. Dazu wird die Lage des Konfidenzintervalls (KI) in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen. Dieses Verfahren ist äquivalent zum Testen verschobener Nullhypothesen, wenn man verlangt, dass das gesamte KI auf der richtigen Seite der Irrelevanzgrenze liegt [7]. Falls keine validierte Irrelevanzgrenze vorhanden ist, wird die SMD (Hedges' g) und die Lage des KI bezogen auf die Irrelevanzgrenze 0,2 betrachtet [6].

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

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

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 [8, 9]. Entsprechend werden Zulassungsstudien im HIV-Bereich seit 1997 im Grunde ausnahmslos unter Verwendung der Surrogate durchgeführt.

Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

Wie auch bereits durch den G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) festgestellt, ist die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich unbestritten und der primäre Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ wird in der Gesamtschau der nachfolgend aufgeführten Argumente als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ eingeschätzt [10]: 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 [8].
- 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 [11-14]. 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 [4, 15].

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 [16]:

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

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

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

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

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

Marschner et al. untersuchten [17] 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. [18] 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.

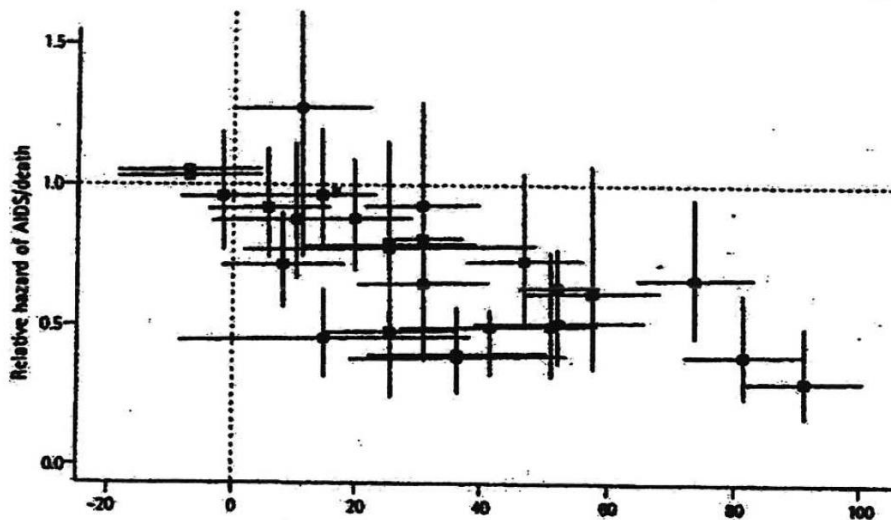


Abbildung 1: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod)

Quelle: [18]

AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, 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 [19]. 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 [20-22].
- Nebenwirkungen können die Adhärenz negativ beeinflussen [23] 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 [24-27], Resistenzen [28-30] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [31] 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 [32].
- 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 [33]. 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 [34, 35].

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

Neben Wirksamkeitsparametern und Endpunkten zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden daher auch unerwünschte Ereignisse als Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Relevante Ereignisse waren die Mortalität, die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschte Ereignisse 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 Effekten⁵ 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 verwendet⁶ 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 Heterogenität⁷ 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.

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

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-Regressionsen 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 Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter

⁸ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, 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 ist¹².

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 untersuchen¹³.

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.*

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹² B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹³ 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 4-3: 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 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-3 haben den Stand vom 20. November 2017.

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

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

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.

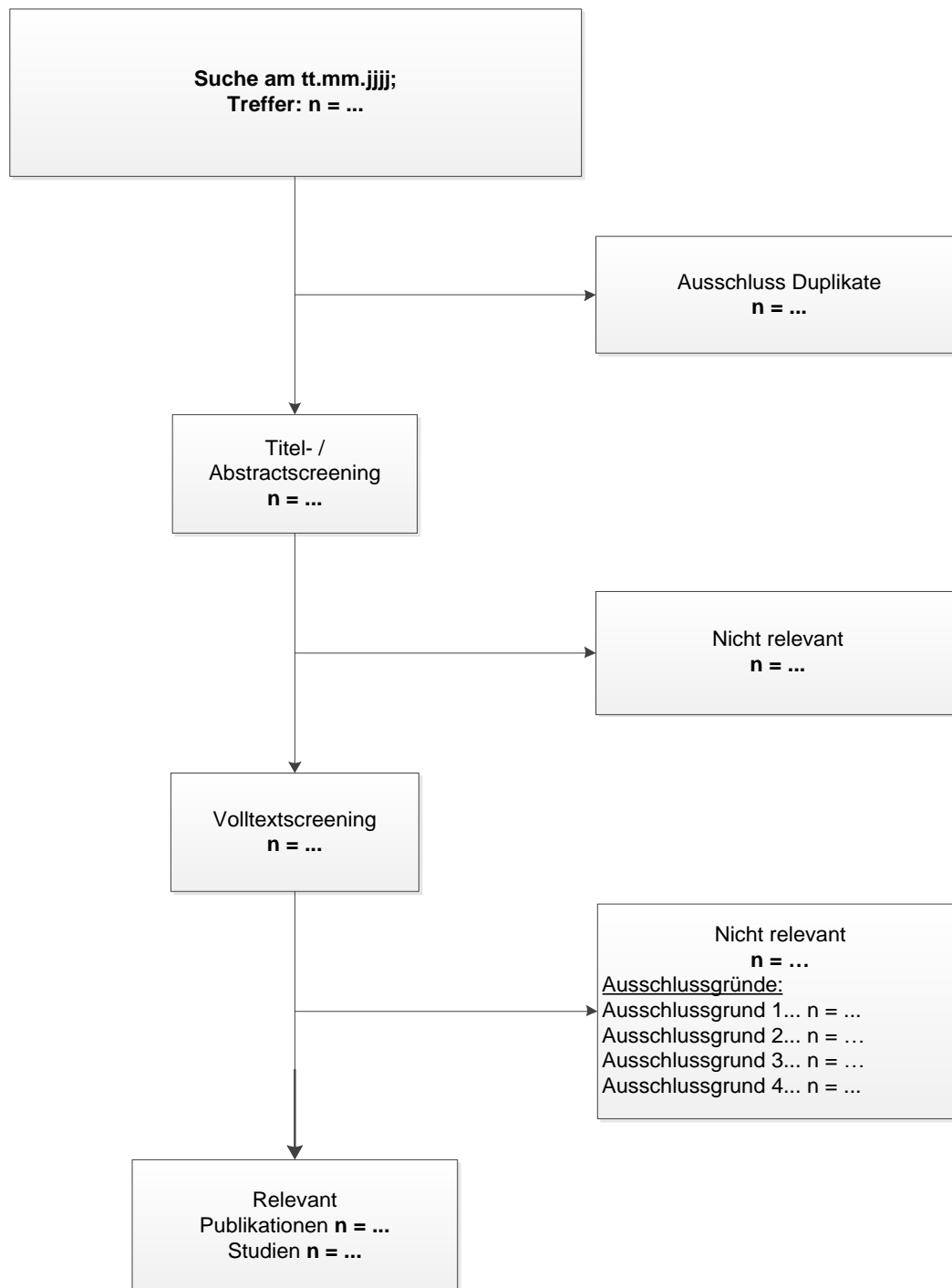


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF wurde am 20. November 2017 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 143 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in

Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden. Die Selektion erfolgte entsprechend der Teilpopulationen für antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Kinder getrennt.

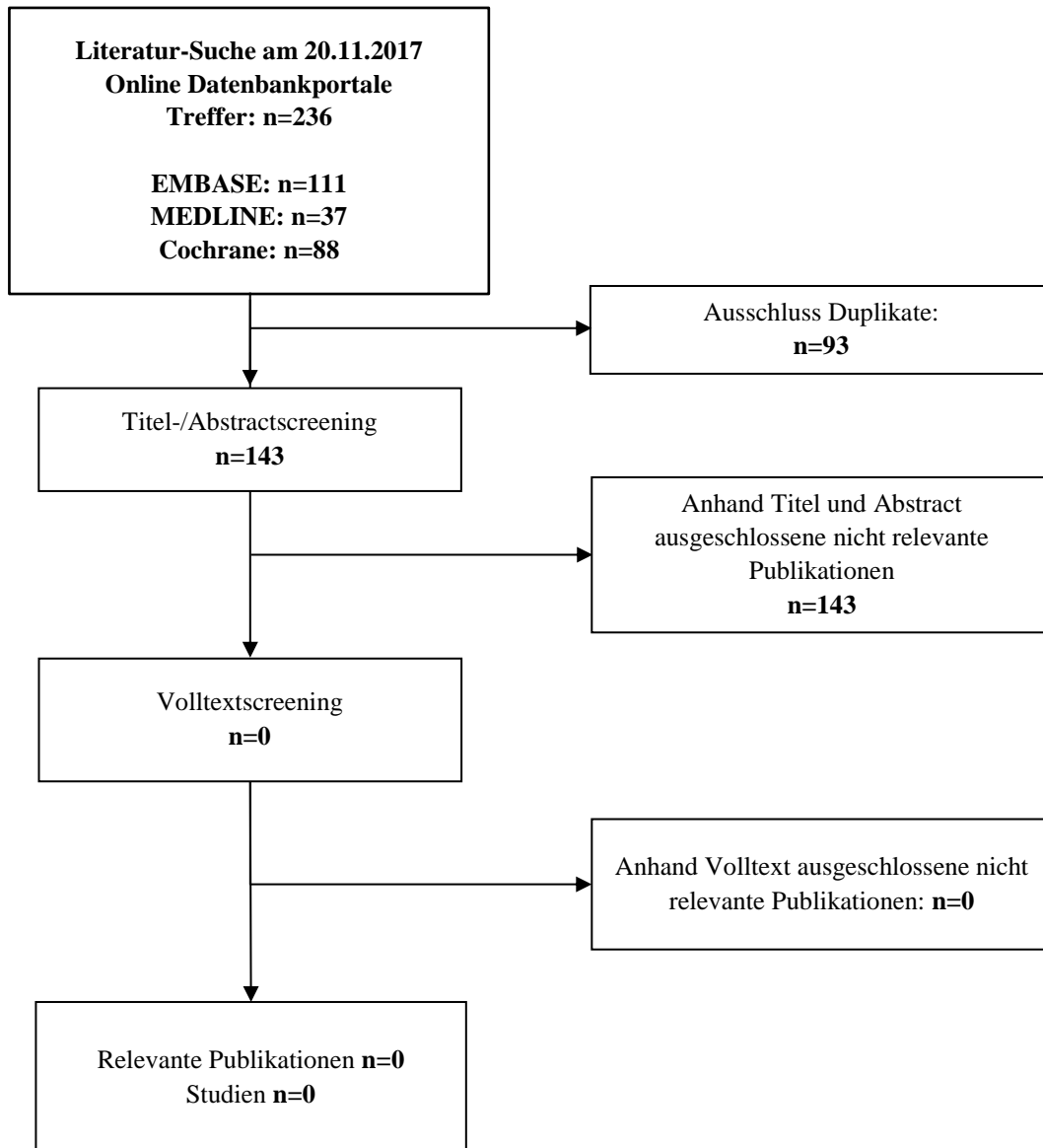


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Kindern

Es konnte keine Publikation identifiziert werden, die für die Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Kinder relevant ist.

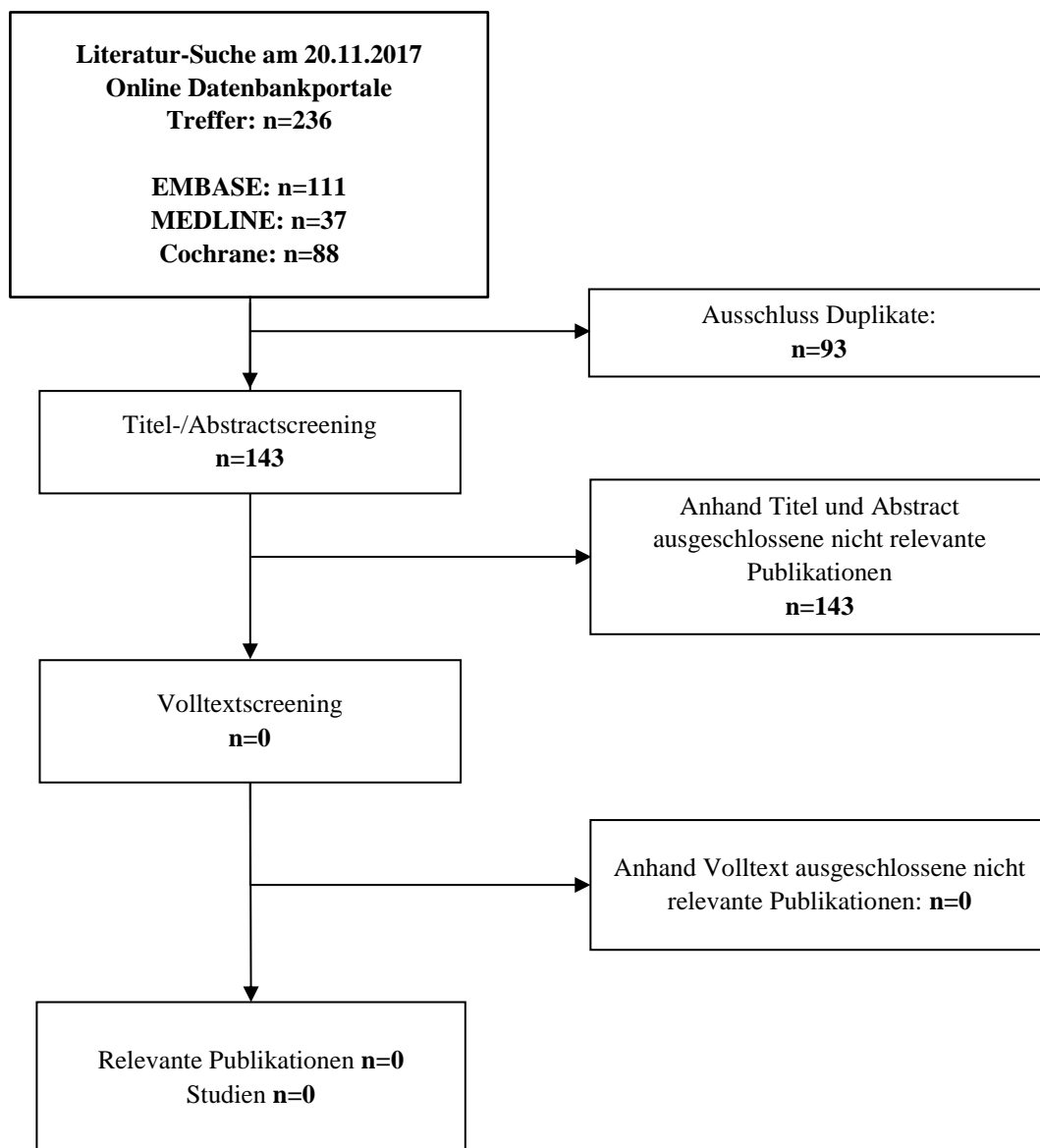


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Kindern

Es konnte keine Publikation identifiziert werden, die für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Kinder 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 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

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

Studie	Identifikationsorte (Name des 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 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-5 haben den Stand vom 20. November 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 4-6: 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						
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <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 4-8: 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 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<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 4-11: 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 4-12: 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 4-13: 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 4-14: 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 5: 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 4-15: 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 4-16: 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 4-17: 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 4-18: 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 4-19: 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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-23: 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-292-0106 Phase II/III	ja	ja	laufend	48 Wochen Extensionsphase: bis zur Erreichung des 18. Lebensjahrs und der kommerziellen Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/TAF für Erwachsene im betreffenden Land, bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/TAF für Jugendliche im betreffenden Land oder zum Stopp des Entwicklungsprogramms im betreffenden Land	EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg)
COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralfenamid					

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

Die Angaben in der Tabelle 4-23 haben den Stand vom 20. November 2017.

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

Tabelle 4-24: 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-292-0106	Da es sich um eine unkontrollierte Studie handelt, gibt es keinen Vergleichsarm mit der zVT
zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Da die Studie GS-US-292-0106 (im Weiteren abgekürzt mit G292-0106) nicht zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen wird, wird sie hier formal ausgeschlossen. Die Ergebnisse werden jedoch im Folgenden aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem auch ihrer klinischen Relevanz in der hochrelevanten Teilpopulation dargestellt: Die Zulassung von EVG/COBI/FTC/TAF bei pädiatrischen Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg basiert auf der Studie G292-0106. Unabhängig von ihrer rein methodisch fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz zeigt die Studie in der klinisch hochrelevanten Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten und virologisch supprimierten pädiatrischen Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von EVG/COBI/FTC/TAF; dies bestätigt auch die europäische Zulassungsbehörde mit der Erteilung der Zulassung.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

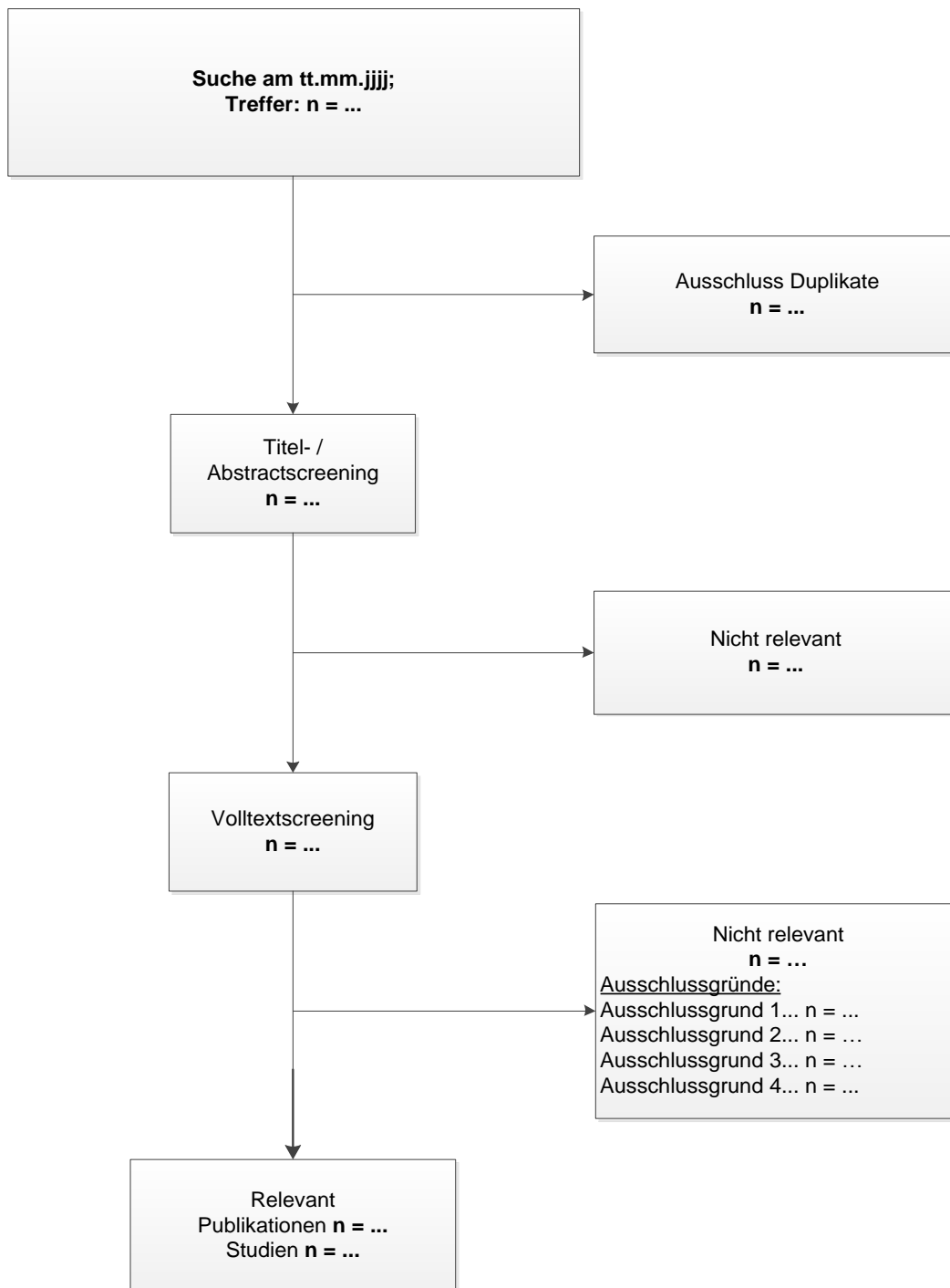


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

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 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-25: 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 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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 4-26: 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. Da die Studie G292-0106 zur Zulassung von EVG/COBI/FTC/TAF bei pädiatrischen Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg eingereicht wurde, wird sie in den folgenden Abschnitten aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem auch ihrer klinischen Relevanz in der Teilpopulation der pädiatrischen Patienten dargestellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
G292-0106	Offen, einarmig, multizentrisch, multinational, Phase II/III	Antiretroviral vorbehandelte HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten ≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥25 kg ^a	EVG/COBI/FTC/TAF: n=23	<u>Screening:</u> 35 Tage <u>Behandlung:</u> 48 Wochen <u>Follow-Up:</u> 30 Tage	USA, Uganda, Thailand 05/2013-04/2016 (Dritter Interimbericht, Woche 24 für Kohorte 2)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Virologische Wirksamkeit mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 24 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung CD4- Zellzahl Unerwünschte Ereignisse
<p>a: hier wird lediglich die für die Fragestellung relevante Population beschrieben. Zusätzlich wurden in der Studie antiretroviral nicht-vorbehandelte jugendliche Patienten untersucht. CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, n=Anzahl der Patienten, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, TAF=Tenofoviralfenamid</p>						

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	EVG/COBI/FTC/TAF	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
G292-0106	150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 10 mg TAF einmal täglich oral	Screening: 35 Tage Behandlung: 48 Wochen Follow-Up: 30 Tage
COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralfenamid		

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Safety-Population)

Studie G292-0106	EVG/COBI/FTC/TAF (N=23)
Alter (Jahre)	
Mittelwert (SD)	10 (1,3)
Median (min-max)	10 (8-11)
Geschlecht n (%)	
Männlich	9 (39,1)
Weiblich	14 (60,9)
BMI (kg/m²)^a	
Mittelwert (SD)	17,0 (2,73)
Median (min-max)	15,9 (14,6-26,0)
Rasse n (%)	
Kaukasisch	2 (8,7)
Asiatisch	3 (13,0)
Schwarz oder afrikanischer Abstammung	18 (78,3)
Baseline HIV-1-RNA (Kopien/mL) n (%)	
<50	23 (100)
≥50	0
CD4-Zellzahl zu Baseline (/μL)	
Mittelwert (SD)	966 (201,7)
Median (min-max)	969 (603-1421)
CD4-Zellzahl zu Baseline (/μL) n (%)	
≤199	0
≥200 bis ≤349	0
≥350 bis <499	0
≥500	23 (100)

Studie G292-0106	EVG/COBI/FTC/TAF (N=23)
HIV Krankheitsstatus zu Baseline n (%)	
Asymptomatisch	23 (100)
Symptomatische HIV-Infektionen	0
AIDS	0
eGFR_{Schwartz} (mL/min/1,73 m²)	
Mittelwert (SD)	148,7 (20,62)
Median (min-max)	150,0 (98,6-182,0)
AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom; BMI=Body Mass Index, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, eGFR _{Schwartz} =Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Schwartz (Kreatinin-Clearance), EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, RNA=Ribonukleinsäure, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid	

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Patientendisposition)

G292-0106 Disposition	EVG/COBI/FTC/TAF n (%)
Gescreent	26
Gescreent, nicht eingeschlossen	3
Fehler beim Screening	3
Eingeschlossen	23
Safety-Population	23
FAS-Population	23
Hauptphase	
Noch in Behandlung	23 (100)
Behandlung abgeschlossen	0
Noch in Studie	23 (100)
Studie abgeschlossen	0
Studie vorzeitig abgebrochen	0
COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, FAS=Full-Analysis-Set, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, TAF=Tenofoviralafenamid	

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

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

Studiendesign

Die Studie G292-0106 ist eine einarmige, offene Studie, in die antiretroviral nicht-vorbehandelte jugendliche Patienten zwischen 12 und 18 Jahren (Kohorte 1) und virologisch supprimierte pädiatrische Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahre (Kohorte 2) mit HIV-1-Infektion eingeschlossen wurden. Die im dritten Interimbericht und entsprechend auch hier dargestellten Ergebnisse beschränken sich auf die Population der antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahre. Einschlusskriterien für Kohorte 2 waren unter anderem ein Alter ≥ 6 bis < 12 Jahren, eine HIV-1-RNA-Viruslast < 50 Kopien/mL und ein Körpergewicht von ≥ 25 kg. Ausschlusskriterien waren z. B. eine Schwangerschaft oder eine Diagnose eines neuen AIDS-definierenden Ereignisses innerhalb von 30 Tagen vor Studieneintritt. Alle Patienten erhielten täglich 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC und 10 mg TAF.

Der Studieneinschluss für Kohorte 1 (≥ 12 bis < 18 Jahre) und Kohorte 2 (≥ 6 bis < 12 Jahre) erfolgte in zwei Abschnitten:

Teil A: Zunächst wurde die erste Teilgruppe in Kohorte 1 eingeschlossen, um Steady-State/Pharmakokinetik zu evaluieren und die Dosis von EVG/COBI/FTC/TAF zu bestätigen. In Kohorte 2 wurden Patienten eingeschlossen, um die Plasma-Pharmakokinetik von EVG und TAF zu untersuchen und die Dosis zu bestätigen.

Hier nahmen alle Patienten in Teil A zu Woche 4 an einer intensiven Pharmakokinetik-Evaluation teil; danach nahmen die Patienten EVG/COBI/FTC/TAF weiterhin unverändert ein und besuchten die festgelegten Visiten.

Teil B: Nach Bestätigung der EVG- und COBI-Spiegel sowie eines Reviews der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Kohorte 1, Teil A, durch ein unabhängiges Data Monitoring Committee wurden weitere Patienten in Kohorte 1, Teil B, eingeschlossen. Der Einschluss weiterer Patienten in Kohorte 2, Teil B, wurde nach Vorlage der Daten aus Kohorte 2, Teil A, in Betracht gezogen.

Nach einer 35-tägigen Screening-Phase wurden die Patienten über 48 Wochen mit EVG/COBI/FTC/TAF behandelt. Anschließend traten sie in die 30-tägige Follow-Up Phase ein.

Die Studie wurde in neun Zentren weltweit durchgeführt.

Studienpopulation

Die Patienten waren im Mittel 10 Jahre alt und 60,9% der Patienten waren weiblich. Der Großteil der Patienten war schwarz bzw. afrikanischer Abstammung (78,3%). Zu Baseline lag die HIV-1-RNA-Viruslast bei allen Patienten unter der Nachweisgrenze. Die mittlere CD4-Zellzahl lag zu Baseline bei 966 Zellen/ μ L. Alle Patienten wiesen außerdem eine CD4-

Zellzahl zu Baseline von ≥ 500 Zellen/ μL auf. Alle Patienten waren zu Baseline asymptomatisch und die $\text{eGFR}_{\text{Schwartz}}$ lag zu Baseline im Mittel bei $148,7 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (siehe Tabelle 4-29). Kein Patient brach die Studie vorzeitig ab (siehe Tabelle 4-30).

Es werden hier die Ergebnisse zum Datenschnitt zu Woche 24 von Teil A dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt haben alle Patienten die Woche 24-Visite abgeschlossen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Nachdem die in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellte Studie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, wird nicht auf deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag eingegangen.

4.3.2.3.2 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 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
G292-0106	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich um eine nicht-vergleichende Studie handelt, sind eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, eine Verdeckung der Gruppenzuteilung und eine Verblindung hier nicht zutreffend.

Es können keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden und es gibt keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte.

Da dies eine unkontrollierte Studie ist, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Operationalisierung
G292-0106	<p>Virologische Wirksamkeit wurde mittels Snapshot-Algorithmus gemessen. Die Patienten wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt:</p> <p><u>Virologisches Ansprechen</u> Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/mL im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden</p> <p><u>Virologisches Versagen</u> Anteil an Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥ 50 Kopien/mL, oder • fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster <ul style="list-style-type: none"> – aufgrund fehlender Wirksamkeit oder – aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥ 50 Kopien/mL • im Zeitraum zwischen der ersten Studienbehandlung und dem Zeitpunkt der letzten HIV-1-RNA-Messung unter Therapie im Analysefenster: Einnahme einer antiretroviralen Behandlung, die nicht die Studienbehandlung ist <p><u>Keine Daten im Analysefenster</u> Anteil an Patienten, die aus einem der folgenden Gründe keine Messwerte der HIV-1-RNA im Analysefenster aufwiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieabbruch aufgrund UE oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert) • Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie < 50 Kopien/mL • unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster
HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RNA=Ribonukleinsäure, UE=Unerwünschtes Ereignis	

Virologisches Ansprechen war in der Studie definiert als Abfall der HIV-1-RNA-Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL. Dabei wurde der FDA Snapshot-Algorithmus als primärer Analyse-Algorithmus gewählt. Dazu wurde das Analysefenster zu Woche 24 in der Studie G292-0106 als Zeitraum von Tag 140 bis inklusive Tag 195 definiert.

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

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

Als virologische Versager wurden Patienten wie folgt definiert,

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

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

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

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

Da dies eine nicht-kontrollierte Studie ist, werden die Ergebnisse lediglich deskriptiv dargestellt.

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es gibt im vorliegenden Fall auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte. Da die Viruslast ein Parameter ist, der von einem unabhängigen Labor gemessen wird, ist es nicht möglich, dass das Studiendesign bzw. die fehlende Kontrolle und Verblindung einen Einfluss auf das Ergebnis haben. Da jedoch die Studie generell als potenziell hoch verzerrt gilt, wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht als niedrig, jedoch auch nicht komplett als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <50 Kopien/mL) aus weitere Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population, Woche 24)

Studie	EVG/COBI/FTC/TAF	
	N	n (%)
G292-0106	23	23 (100)

COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, TAF=Tenofoviralfenamid

Zu Woche 24 erreichten alle Patienten ein virologisches Ansprechen.

4.3.2.3.2 Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Operationalisierung
G292-0106	Mittlere Veränderung CD4-Zellzahl ab Baseline

CD4=Cluster of Differentiation 4

Der Endpunkt ist operationalisiert als mittlere Veränderung CD4-Zellzahl ab Baseline. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

Da dies eine nicht-kontrollierte Studie ist, werden die Ergebnisse lediglich deskriptiv dargestellt.

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

Es gibt hier keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte. Da die CD4-Zellzahl ein Parameter ist, bei dessen Messung nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen werden muss, ist es nicht möglich, dass das Studiendesign bzw. die fehlende Kontrolle und Verblindung zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führen. Da jedoch die Studie generell als potenziell hoch verzerrt gilt, wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht niedrig, jedoch auch nicht komplett als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Veränderung CD4-Zellzahl aus weitere Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population)

Studie	EVG/COBI/FTC/TAF	
	N	MW (SD)
G292-0106		
Baseline	23	966 (201,7)
Woche 24	23	816 (175,2)
Woche 32	19	900 (237,7)
Veränderung bis Woche 24	23	-150 (164,6)
Veränderung bis Woche 32	19	-79 (176,0)

COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofovirafenamid

Nach 24 Wochen sank die CD4-Zellzahl der Patienten im Mittel um 150 Zellen/ μ L. Zu Woche 32 lagen schon Ergebnisse für 19 Patienten vor. Hier zeigt sich eine mittlere Abnahme der CD4-Zellzahl um 79 Zellen/ μ L.

4.3.2.3.3 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Operationalisierung
G292-0106	<p>Anteil Patienten, mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage. Folgende Ereignisse waren von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschte Ereignisse die bei mindestens 5% der Patienten auftraten

Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie mittels standardisierter Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Kodierung untersucht. Relevant ist der Anteil an Patienten, die mindestens ein Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis +30 Tage aufwiesen.

Es werden die folgenden unerwünschten Ereignisse dargestellt:

- Mortalität
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Unerwünschte Ereignisse die bei mindestens 5% der Patienten auftraten

Da dies eine nicht-kontrollierte Studie ist, werden die Ergebnisse lediglich deskriptiv dargestellt.

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

Es konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht gefunden

werden. Das Verzerrungspotenzial wird hier, aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, als hoch eingeschätzt.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Safety-Population)

G292-0106	EVG/COBI/FTC/TAF	
	N	n (%)
Mortalität	23	0
Gesamtrate UE	23	17 (73,9)
SUE	23	0
UE Grad 3-4	23	0
Therapieabbrüche aufgrund UE	23	0
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (bei $\geq 5\%$ der Patienten aufgetreten)</i>		
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	23	11 (47,8)
Bauchschmerzen (PT)	23	6 (26,1)
Erbrechen (PT)	23	5 (21,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	23	9 (39,1)
Infektion der Atemwege (PT)	23	7 (30,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	23	5 (21,7)
Prellung (PT)	23	2 (8,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	23	3 (13,0)
Vitamin D-Mangel (PT)	23	3 (13,0)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	23	4 (17,4)
Kopfschmerzen (PT)	23	3 (13,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)	23	5 (21,7)
Allergische Rhinitis (PT)	23	2 (8,7)
COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, PT=Preferred Term, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofoviralfenamid, UE=Unerwünschtes Ereignis		

17 (73,9%) Patienten wiesen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten jedoch gar nicht auf.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Bauchschmerzen (26,1%) und Erbrechen (21,7%) aus der SOC gastrointestinale Erkrankungen, Infektionen der Atemwege (30,4%) aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Prellung (8,7%) aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Vitamin-D-Mangel (13,0%) aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Kopfschmerzen (13,0%) aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems und allergische Rhinitis (8,7%) aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums.

4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Da die Studie keine relevante Vergleichsgruppe enthält und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen wird, werden hier keine Subgruppenanalysen dargestellt.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

In den weiteren Untersuchungen von EVG/COBI/FTC/TAF wurde eine nicht-vergleichende und offene Studie (G292-0106) dargestellt. In dieser Studie wurden pädiatrische Patienten mit HIV-1-Infektion ≥ 6 bis < 12 Jahre und einem Körpergewicht von ≥ 25 kg hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden dazu untersucht:

- Wirksamkeit
 - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
 - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)

- Unerwünschte Ereignisse:
 - Mortalität
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
 - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

Alle 23 Patienten erreichten zu Woche 24 ein virologisches Ansprechen.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)

Nach 24 Wochen sank die CD4-Zellzahl der Patienten im Mittel um 150 Zellen/ μ L. Zu Woche 32 lagen schon Ergebnisse für 19 Patienten vor. Hier zeigt sich eine mittlere Abnahme der CD4-Zellzahl um 79 Zellen/ μ L.

Unerwünschte Ereignisse

17 (73,9%) Patienten wiesen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten gar nicht auf.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Bauchschmerzen (26,1%) und Erbrechen (21,7%) aus der SOC gastrointestinale Erkrankungen, Infektionen der Atemwege (30,4%) aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Prellung (8,7%) aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Vitamin-D-Mangel (13,0%) aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Kopfschmerzen (13,0%) aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems und allergische Rhinitis (8,7%) aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums.

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.

In Studie G292-0106 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen zwischen 12 und <18 Jahren (Kohorte 1) und virologisch supprimierten pädiatrischen Patienten ≥ 6 bis <12 Jahre (Kohorte 2) untersucht. Im Dossier wurden lediglich Daten zu den antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten präsentiert. Die Studie G292-0106 ist eine einarmige, offene Studie,

die unabhängig von ihrer methodisch fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von EVG/COBI/FTC/TAF in einer klinisch hochrelevanten Teilpopulation zeigt, das zu einer Zulassung durch die EMA geführt hat. Die Studie G292-0106 wurde aufgrund ihrer Relevanz hier präsentiert. Da sie jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen wird, 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.

Aufgrund der bislang wenigen zugelassenen Arzneimittel für die pädiatrische Population ≥ 6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg, respektive mangels Neuzulassungen in den letzten Jahren für diese spezielle Population, ist der therapeutische Bedarf hier besonders hoch. Die EMA hat bei der Erweiterung der Zulassung von EVG/COBI/FTC/TAF für Kinder eine Einschränkung auf solche Patienten vorgenommen, für die andere Regime aufgrund von Toxizitäten nicht in Frage kommen. Diese Einschränkung erfolgte jedoch nicht

auf Basis der vorliegenden Daten, sondern beruht darauf, dass nach Einschätzung der EMA für die sensible Population der Kinder im Rahmen der vorliegenden Studie keine ausreichenden Daten im Hinblick auf die Langzeitsicherheit für eine uneingeschränkte Zulassung vorliegen (geringe Anzahl der Kinder in der Studie, Dauer der Behandlung). Da jedoch ein ungedeckter therapeutischer Bedarf an verbesserten und vereinfachten Behandlungsregimen für Kinder besteht, erfolgte die Erweiterung der Zulassung in der vorliegenden Form.

EVG/COBI/FTC/TAF stellt somit eine relevante Therapieoption dar, welche neben der hohen Wirksamkeit eine sehr gute Verträglichkeit aufweist. Zudem ist es das erste für diese Population verfügbare STR, das die in der Indikation besonders notwendige Adhärenz fördert.

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von EVG/COBI/FTC/TAF bei pädiatrischen Patienten mit HIV-1-Infektion ≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 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 4-38: 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.

Für pädiatrische Patienten liegen keine vergleichenden Studien zu EVG/COBI/FTC/TAF vor. Aus diesem Grund wird die zu dieser Population vorliegende Zulassungsstudie dargestellt, jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). 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)

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ 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.

(Burzykowski 2006¹⁶) 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 2006¹⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

Wie auch bereits durch den G-BA und das IQWiG festgestellt, ist die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich unbestritten und der primäre Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ wird in der Gesamtschau der nachfolgend aufgeführten Argumente als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ eingeschätzt [10]: 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.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Das biologische Modell ist plausibel.
- Die Korrelation zwischen der individuellen Veränderung der Viruslast und dem Risiko für „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ ist sehr deutlich [8].
- 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 [11-14]. 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 [4, 15].

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 [16]:

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

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

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

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

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

Marschner et al. untersuchten [17] 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. [18] 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.

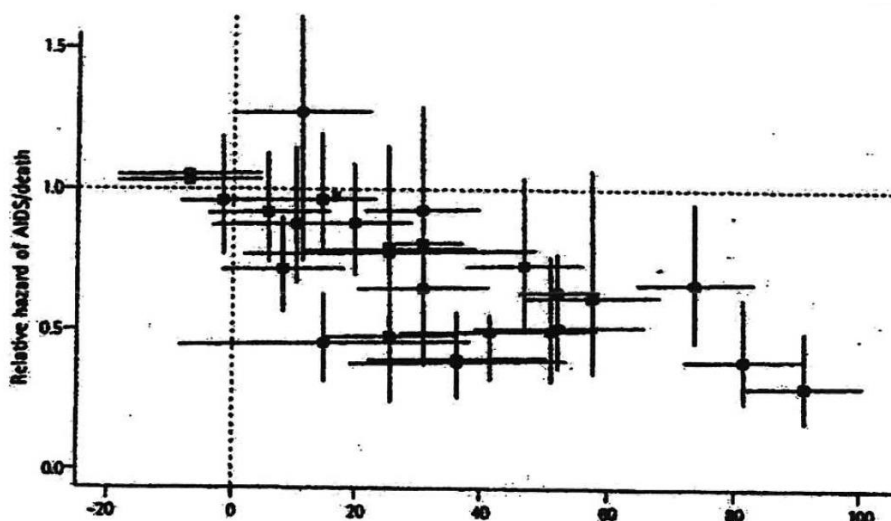


Abbildung 7: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod)

Quelle: [18]

AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, 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 [19]. Die raschere Rekonstitution des Immunsystems ist somit unabhängig von der CD4-Zellzahl zu Baseline direkt patientenrelevant.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studien aus Abschnitt 4.3.2.3 (Die folgenden Studien werden nur aus Vollständigkeitsgründen dargestellt und nicht für die Nutzenableitung berücksichtigt)

GS-US-292-0106

A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children

Quellen:

- Studienbericht [36]

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. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-009. Kombination Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg. 3. April 2017.
- [2] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid). Stand der Information: Dezember 2017.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. Oktober 2016). Stand: 24. Januar 2017.
- [6] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10. Juli 2017.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 127. 12. April 2012.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.

- [14] 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.
- [15] Food and Drug Administration. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. Guidance for Industry. Revision 1. November 2015.
- [16] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. 6. Mai 2004.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trescarichi 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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. January 2016.
- [36] Gilead Sciences Inc. A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. Second Interim Clinical Study Report. GS-US-292-0106. 2015.
- [37] 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 ¹⁸] – 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

¹⁸ 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/TAF**

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zbAM unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-39, Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41 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	20. November 2017
Zeitsegment	1947 bis 2017, 17. November
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [37]

Tabelle 4-39 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 20. November 2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp acquired immune deficiency syndrome/ or exp Human immunodeficiency virus infection/ or exp Human immunodeficiency virus/	434.324
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi?ien* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworbt* immun*).mp.	518.484
3	1 or 2	520.057
4	exp tenofovir alafenamide/	413
5	((elvitegravir* and cobicistat* and emtricitabin* and tenofovir* alafenamid*) or (EVG* and COBI* and FTC* and TAF*)).mp.	208
6	(tenofovir* alafenamid* fumarat* or tenofovir* alafenamid* or alafenamid* or GS-7340* or GS7340* or TAF* or Genvoya*).mp.	8.045
7	379270-37-8.rn.	361
8	4 or 5 or 6 or 7	8.045
9	3 and 8	574
10	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1.524.035
11	9 and 10	111

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	20. November 2017
Zeitsegment	1946 to present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [37]

Tabelle 4-40 (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: 20. November 2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/ or exp HIV/	309.085
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi?ien* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	409.596
3	1 or 2	414.616
4	(tenofovir* alafenamid* fumarat* or tenofovir* alafenamid* or alafenamid* or GS-7340* or GS7340* or TAF* or Genvoya*).mp.	5.852
5	((elvitegravir* and cobicistat* and emtricitabin* and tenofovir* alafenamid*) or (EVG* and COBI* and FTC* and TAF*)).mp.	41
6	379270-37-8.mp. or 379270-37-8.rn.	0
7	4 or 5 or 6	5.852
8	3 and 7	218
9	(randomized or placebo).mp. or randomized controlled trial.pt.	859.046
10	8 and 9	37

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2017
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20. November 2017
Zeitsegment	1991 to present
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-41 (Anhang): Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 20. November 2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/or exp HIV/	8.467
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi?ien* syndrom*or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	21.419
3	1 or 2	21.530
4	((elvitegravir* and cobicistat* and emtricitabin* and tenofovir*alafenamid*) or (EVG* and COBI* and FTC* and TAF*)).mp.	50
5	(tenofovir* alafenamid* fumarat* or tenofovir* alafenamid* or alafenamid* or GS-7340* or GS7340* or TAF* or Genvoya*).mp.	334
6	379270-37-8.mp.	0
7	4 or 5 or 6	334
8	3 and 7	88

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/TAF erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Selektion erfolgte entsprechend der Teilpopulationen für Kinder (≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg) und für antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten getrennt. Die Suche im Portal [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) wurde über die „Advanced Search“-Funktion durchgeführt.

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	20. November 2017
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND tenofovir alafenamide OR TAF OR elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide OR Genvoya[Intervention] AND acquired immunodeficiency syndrome OR hiv infection [Condition]
Treffer	64

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	20. November 2017
Suchstrategie	"tenofovir alafenamide" OR TAF OR "379270-37-8" OR "GS-7340" OR Genvoya [search query]
Treffer	44

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	20. November 2017
Suchstrategie	tenofovir alafenamide OR TAF OR GS-7340 OR Genvoya[Intervention]
Treffer	93

Studienregister	PharmNet.Bund																																				
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html																																				
Datum der Suche	20. November 2017																																				
Suchstrategie	(((((((ASUINN=?"tenofovir alafenamide"? OR ASUSUPPCODE=?"tenofovir alafenamide"? OR ASUODESCNAME=?"tenofovir alafenamide"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"tenofovir alafenamide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"tenofovir alafenamide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRANAM=?"tenofovir alafenamide"?)) OR FT=?tenofovir alafenamide?) OR ASUCASNR=?"379270-37-8"?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"GS-7340"? OR MEDPROD:MPNAME=?"GS-7340"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRANAM=?"GS-7340"?)) OR (ASUINN=?"GS-7340"? OR ASUSUPPCODE=?"GS-7340"? OR ASUODESCNAME=?"GS-7340"?)) OR (ASUINN=?"Genvoya"? OR ASUSUPPCODE=?"Genvoya"? OR ASUODESCNAME=?"Genvoya"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Genvoya"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Genvoya"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRANAM=?"Genvoya"?)) OR FT=?Genvoya?																																				
	<table border="0"> <tr> <td>Suche nach:</td> <td><input data-bbox="582 1547 874 1585" type="text" value="?tenofovir alafenamide?"/></td> <td>in</td> <td><input data-bbox="890 1547 1362 1585" type="text" value="Active substance"/></td> </tr> <tr> <td><input data-bbox="491 1592 571 1619" type="text" value="ODER"/></td> <td><input data-bbox="582 1592 874 1619" type="text" value="?tenofovir alafenamide?"/></td> <td>in</td> <td><input data-bbox="890 1592 1362 1619" type="text" value="Product name/code"/></td> </tr> <tr> <td><input data-bbox="491 1626 571 1653" type="text" value="ODER"/></td> <td><input data-bbox="582 1626 874 1653" type="text" value="?tenofovir alafenamide?"/></td> <td>in</td> <td><input data-bbox="890 1626 1362 1653" type="text" value="Textfelder"/></td> </tr> <tr> <td><input data-bbox="491 1659 571 1686" type="text" value="ODER"/></td> <td><input data-bbox="582 1659 874 1686" type="text" value="?379270-37-8?"/></td> <td>in</td> <td><input data-bbox="890 1659 1362 1686" type="text" value="CAS-number"/></td> </tr> <tr> <td><input data-bbox="491 1693 571 1720" type="text" value="ODER"/></td> <td><input data-bbox="582 1693 874 1720" type="text" value="?GS-7340?"/></td> <td>in</td> <td><input data-bbox="890 1693 1362 1720" type="text" value="Active substance"/></td> </tr> <tr> <td><input data-bbox="491 1727 571 1753" type="text" value="ODER"/></td> <td><input data-bbox="582 1727 874 1753" type="text" value="?GS-7340?"/></td> <td>in</td> <td><input data-bbox="890 1727 1362 1753" type="text" value="Product name/code"/></td> </tr> <tr> <td><input data-bbox="491 1760 571 1787" type="text" value="ODER"/></td> <td><input data-bbox="582 1760 874 1787" type="text" value="?Genvoya?"/></td> <td>in</td> <td><input data-bbox="890 1760 1362 1787" type="text" value="Active substance"/></td> </tr> <tr> <td><input data-bbox="491 1794 571 1821" type="text" value="ODER"/></td> <td><input data-bbox="582 1794 874 1821" type="text" value="?Genvoya?"/></td> <td>in</td> <td><input data-bbox="890 1794 1362 1821" type="text" value="Product name/code"/></td> </tr> <tr> <td><input data-bbox="491 1827 571 1854" type="text" value="ODER"/></td> <td><input data-bbox="582 1827 874 1854" type="text" value="?Genvoya?"/></td> <td>in</td> <td><input data-bbox="890 1827 1362 1854" type="text" value="Textfelder"/></td> </tr> </table>	Suche nach:	<input data-bbox="582 1547 874 1585" type="text" value="?tenofovir alafenamide?"/>	in	<input data-bbox="890 1547 1362 1585" type="text" value="Active substance"/>	<input data-bbox="491 1592 571 1619" type="text" value="ODER"/>	<input data-bbox="582 1592 874 1619" type="text" value="?tenofovir alafenamide?"/>	in	<input data-bbox="890 1592 1362 1619" type="text" value="Product name/code"/>	<input data-bbox="491 1626 571 1653" type="text" value="ODER"/>	<input data-bbox="582 1626 874 1653" type="text" value="?tenofovir alafenamide?"/>	in	<input data-bbox="890 1626 1362 1653" type="text" value="Textfelder"/>	<input data-bbox="491 1659 571 1686" type="text" value="ODER"/>	<input data-bbox="582 1659 874 1686" type="text" value="?379270-37-8?"/>	in	<input data-bbox="890 1659 1362 1686" type="text" value="CAS-number"/>	<input data-bbox="491 1693 571 1720" type="text" value="ODER"/>	<input data-bbox="582 1693 874 1720" type="text" value="?GS-7340?"/>	in	<input data-bbox="890 1693 1362 1720" type="text" value="Active substance"/>	<input data-bbox="491 1727 571 1753" type="text" value="ODER"/>	<input data-bbox="582 1727 874 1753" type="text" value="?GS-7340?"/>	in	<input data-bbox="890 1727 1362 1753" type="text" value="Product name/code"/>	<input data-bbox="491 1760 571 1787" type="text" value="ODER"/>	<input data-bbox="582 1760 874 1787" type="text" value="?Genvoya?"/>	in	<input data-bbox="890 1760 1362 1787" type="text" value="Active substance"/>	<input data-bbox="491 1794 571 1821" type="text" value="ODER"/>	<input data-bbox="582 1794 874 1821" type="text" value="?Genvoya?"/>	in	<input data-bbox="890 1794 1362 1821" type="text" value="Product name/code"/>	<input data-bbox="491 1827 571 1854" type="text" value="ODER"/>	<input data-bbox="582 1827 874 1854" type="text" value="?Genvoya?"/>	in	<input data-bbox="890 1827 1362 1854" type="text" value="Textfelder"/>
Suche nach:	<input data-bbox="582 1547 874 1585" type="text" value="?tenofovir alafenamide?"/>	in	<input data-bbox="890 1547 1362 1585" type="text" value="Active substance"/>																																		
<input data-bbox="491 1592 571 1619" type="text" value="ODER"/>	<input data-bbox="582 1592 874 1619" type="text" value="?tenofovir alafenamide?"/>	in	<input data-bbox="890 1592 1362 1619" type="text" value="Product name/code"/>																																		
<input data-bbox="491 1626 571 1653" type="text" value="ODER"/>	<input data-bbox="582 1626 874 1653" type="text" value="?tenofovir alafenamide?"/>	in	<input data-bbox="890 1626 1362 1653" type="text" value="Textfelder"/>																																		
<input data-bbox="491 1659 571 1686" type="text" value="ODER"/>	<input data-bbox="582 1659 874 1686" type="text" value="?379270-37-8?"/>	in	<input data-bbox="890 1659 1362 1686" type="text" value="CAS-number"/>																																		
<input data-bbox="491 1693 571 1720" type="text" value="ODER"/>	<input data-bbox="582 1693 874 1720" type="text" value="?GS-7340?"/>	in	<input data-bbox="890 1693 1362 1720" type="text" value="Active substance"/>																																		
<input data-bbox="491 1727 571 1753" type="text" value="ODER"/>	<input data-bbox="582 1727 874 1753" type="text" value="?GS-7340?"/>	in	<input data-bbox="890 1727 1362 1753" type="text" value="Product name/code"/>																																		
<input data-bbox="491 1760 571 1787" type="text" value="ODER"/>	<input data-bbox="582 1760 874 1787" type="text" value="?Genvoya?"/>	in	<input data-bbox="890 1760 1362 1787" type="text" value="Active substance"/>																																		
<input data-bbox="491 1794 571 1821" type="text" value="ODER"/>	<input data-bbox="582 1794 874 1821" type="text" value="?Genvoya?"/>	in	<input data-bbox="890 1794 1362 1821" type="text" value="Product name/code"/>																																		
<input data-bbox="491 1827 571 1854" type="text" value="ODER"/>	<input data-bbox="582 1827 874 1854" type="text" value="?Genvoya?"/>	in	<input data-bbox="890 1827 1362 1854" type="text" value="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 nicht-vorbehandelten Kinder (≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg):

Es wurden keine Publikationen anhand des Volltextes ausgeschlossen.

Antiretroviral nicht-vorbehandelten Kinder (≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 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 4-42: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-5
Clinicaltrials.gov	64	64 (Laufende Nr. 1-64)	0
EU-CTR	44	44 (Laufende Nr. 65-108)	0
WHO-ICTRP	93	93 (Laufende Nr. 109-201)	0
PharmNet.Bund	20	20 (Laufende Nr. 202-221)	0
Summe	$\Sigma=221$	$\Sigma=221$	$\Sigma=0$

Tabelle 4-43: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036634	A1 Falsche Population
(2)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	A5 Keine RCT
(3)	NCT00537966	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966	A1 Falsche Population
(4)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497899	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(5)	NCT01565850	D/C/F/TAF Versus COBI-boosted DRV Plus FTC/TDF in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565850	A1 Falsche Population
(6)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705574	A1 Falsche Population
(7)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780506	A1 Falsche Population
(8)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797445	A1 Falsche Population
(9)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815736	A1 Falsche Population
(10)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818596	A1 Falsche Population
(11)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854775	A5 Keine RCT
(12)	NCT01940341	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940341	A1 Falsche Population
(13)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967940	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(14)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968551	A1 Falsche Population
(15)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082	A1 Falsche Population
(16)	NCT02121795	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795	A1 Falsche Population
(17)	NCT02251236	Elvitegravir (EVG) Cerebrospinal Fluid (CSF) Pharmacokinetics in HIV-Infected Individuals. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251236	A1 Falsche Population
(18)	NCT02269917	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Participants. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269917	A1 Falsche Population
(19)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276612	A1 Falsche Population
(20)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114	A2 Falsche Intervention
(21)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345226	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(22)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345252	A1 Falsche Population
(23)	NCT02357602	Dose Proportionality of TFV-DP After a Single Dose of GS-7340 in Women. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357602	A1 Falsche Population
(24)	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694	A1 Falsche Population
(25)	NCT02431247	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat FDC With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate FDC in Treatment-naive HIV Type 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431247	A1 Falsche Population
(26)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246	A1 Falsche Population
(27)	NCT02556333	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Salvage ART. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556333	A1 Falsche Population
(28)	NCT02600819	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Adults on Chronic Hemodialysis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600819	A1 Falsche Population
(29)	NCT02603107	Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603107	A1 Falsche Population
(30)	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(31)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954	A1 Falsche Population
(32)	NCT02607930	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930	A1 Falsche Population
(33)	NCT02607956	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956	A1 Falsche Population
(34)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616029	A1 Falsche Population
(35)	NCT02616783	Switching From a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults Aged ≥ 60 Years. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783	A1 Falsche Population
(36)	NCT02638493	The Compartmental Biology of HIV in the Male Genital Tract. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638493	A1 Falsche Population
(37)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652624	A1 Falsche Population
(38)	NCT02656511	Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy During „Hyperacute“ HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656511	A1 Falsche Population
(39)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660905	A1 Falsche Population
(40)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707601	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(41)	NCT02771054	Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF) Effect on Residual Intrathecal Immune Activation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771054	A1 Falsche Population
(42)	NCT02800655	Digital Health Feedback System for Longitudinal Measurement of Medication Adherence During Initial ARV Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800655	A1 Falsche Population
(43)	NCT02815566	Bone Health in Aging HIV Infected Women. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815566	A1 Falsche Population
(44)	NCT02842086	Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex With Men and Are At Risk of HIV-1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842086	A1 Falsche Population
(45)	NCT02859558	Early ART to Limit Infection and Establishment of Reservoir. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859558	A1 Falsche Population
(46)	NCT02881320	B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents and Children. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02881320	A2 Falsche Intervention
(47)	NCT02904369	PK and PD Study of Oral F/TAF for HIV Prevention. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02904369	A1 Falsche Population
(48)	NCT02957864	Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Abacavir or Tenofovir Alafenamide. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957864	A1 Falsche Population
(49)	NCT02985996	Body Compartment PK for New HIV Pre-exposure Prophylaxis Modalities. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985996	A1 Falsche Population
(50)	NCT02993237	Study to Assess the Acceptability/Swallowability of DRV-Containing FDC Tablets in HIV-1 Infected Adolescents, Using Matching Placebo Tablets. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993237	A1 Falsche Population
(51)	NCT02998320	Evaluation of Compliance With Treatment by Genvoya in HIV Post-exposure Prophylaxis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998320	A1 Falsche Population
(52)	NCT03048422	Evaluating the Efficacy and Safety of Dolutegravir-Containing Versus Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy Regimens in HIV-1-Infected Pregnant Women and Their Infants. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048422	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(53)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067285	A1 Falsche Population
(54)	NCT03110380	Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110380	A1 Falsche Population
(55)	NCT03115736	TAF for HIV-HBV With Renal Dysfunction. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115736	A1 Falsche Population
(56)	NCT03122262	ADVANCE Study of DTG + TAF + FTC vs DTG + TDF + FTC and EFV + TDF+FTC in First-line Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122262	A2 Falsche Intervention
(57)	NCT03126370	Effects of Ledipasvir/Sofosbuvir on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126370	A1 Falsche Population
(58)	NCT03186482	RIFT: Effect of Rifampicin on Plasma PK of FTC, TAF and Intracellular TFV-DP & FTC-TP. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186482	A1 Falsche Population
(59)	NCT03205696	Prevention and Treatment Continuum for Youth at HIV Risk, Acutely Infected and With Established HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205696	A1 Falsche Population
(60)	NCT03227861	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of (D/C/F/TAF) Once Daily Fixed Dose Combination (FDC) Regimen in Newly Diagnosed, Antiretroviral Treatment-naive Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected Participants Receiving Care in a Test and Treat Model of Care. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227861	A1 Falsche Population
(61)	NCT03251144	Relative Mitochondrial Toxicity of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251144	A1 Falsche Population
(62)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256422	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(63)	NCT03259698	Optimizing the Delivery of HIV nPEP. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259698	A1 Falsche Population
(64)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275701	A1 Falsche Population
EU-CTR			
(65)	2008-006158-16	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregNAnt women (PANNA). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16	A1 Falsche Population
(66)	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	A1 Falsche Population
(67)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003708-11	A1 Falsche Population
(68)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004458-27	A1 Falsche Population
(69)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005114-20	A1 Falsche Population
(70)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000102-37	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(71)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000516-25	A1 Falsche Population
(72)	2013-000626-63	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	A1 Falsche Population
(73)	2013-000636-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	A1 Falsche Population
(74)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002780-26	A5 Keine RCT
(75)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002830-19	A1 Falsche Population
(76)	2013-005138-39	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing FTC/TDF. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005138-39	A1 Falsche Population
(77)	2014-001127-69	A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) 100 mg Once Daily Versus Darunavir 800 mg On.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001127-69	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(78)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001193-34	A1 Falsche Population
(79)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11	A1 Falsche Population
(80)	2014-003052-31	A Phase 3, randomized, active-controlled, open-label study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of switching to a darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) o.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003052-31	A1 Falsche Population
(81)	2014-004545-27	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004545-27	A1 Falsche Population
(82)	2014-004779-21	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Em.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004779-21	A1 Falsche Population
(83)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005550-18	A1 Falsche Population
(84)	2015-000360-34	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard o.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(85)	2015-000754-38	A Phase 3, randomized, active-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once daily fixed dose combinatio.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000754-38	A1 Falsche Population
(86)	2015-000871-28	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing ABC/3TC. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000871-28	A1 Falsche Population
(87)	2015-001339-19	A Phase 2/3, Open-Label, Multi-Cohort Switch Study to Evaluate Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001339-19	A2 Falsche Intervention
(88)	2015-002710-74	A Phase 3b Open-Label Pilot Study to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Inf.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002710-74	A1 Falsche Population
(89)	2015-002711-15	A Phase 3b, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) plus a Third Antiretroviral Agent to the Elvitegr.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002711-15	A1 Falsche Population
(90)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002712-32	A1 Falsche Population
(91)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002713-30	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(92)	2015-003988-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infec.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10	A1 Falsche Population
(93)	2015-004011-20	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004011-20	A1 Falsche Population
(94)	2015-004024-54	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretrovira.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54	A1 Falsche Population
(95)	2015-004025-14	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of G.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14	A1 Falsche Population
(96)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39	A1 Falsche Population
(97)	2015-004427-31	Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF) effect on residual intrathecal immune activation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004427-31	A1 Falsche Population
(98)	2015-005045-31	Switching to Tenofovir Alafenamide Fumarate or ABACavir in patients with Tenofovir Disoproxil Fumarate associated eGFR decline. A randomized clinical trial.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005045-31	A1 Falsche Population
(99)	2016-000785-37	A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) in Adolescents with Chronic Hepatitis B Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000785-37	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(100)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001371-69	A1 Falsche Population
(101)	2016-001399-31	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001399-31	A1 Falsche Population
(102)	2016-002345-39	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infect.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002345-39	A2 Falsche Intervention
(103)	2016-003345-29	Safety of tenofovir alafenamide (TAF) in patients with a history of tubulopathy on tenofovir disoproxil fumarate (TDF). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003345-29	A1 Falsche Population
(104)	2016-003632-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD to Tenofovir Alafenamide (TAF) 25mg QD in Subjects with.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003632-20	A1 Falsche Population
(105)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004646-29	A1 Falsche Population
(106)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005226-11	A1 Falsche Population
(107)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000040-17	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(108)	2017-000308-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and Either Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide or Emtricitabine/Tenofovir D.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000308-17	A1 Falsche Population
WHO-ICTRP			
(109)	ACTRN12611001206910	A Phase 1b Randomized, Open Label, Active-Controlled Study to Assess the Safety, Viral Kinetics and Anti-HBV Activity of GS-7340 in Treatment-Naive Adults with Chronic Hepatitis B (CHB) Infection. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001206910	A1 Falsche Population
(110)	ACTRN12616000898459	A Phase 2, Randomized, Open Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF) versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)-containing Regimens in Subjects with Chronic Hepatitis B (HBV) Infection and Stage 2 or Greater Chronic Kidney Disease Who Have Received a Liver Transplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000898459	A1 Falsche Population
(111)	ChiCTR-IIR-17013163	An open label, randomized, single-dose, two-period, two-sequence, crossover pivotal study to assess the bioequivalence of tenofovir alafenamide semi-fumarate tablets 25mg in healthy adult subjects under fasting/ Fed condition. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-17013163	A1 Falsche Population
(112)	CTRI/2014/01/004317	Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Negative, Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004317	A1 Falsche Population
(113)	CTRI/2014/01/004329	Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Positive, Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004329	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(114)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002830-19-DE	A1 Falsche Population
(115)	EUCTR2013-005138-39-BE	A study to see if HIV-1 positive subjects currently taking an anti-retroviral (ARV) regimen consisting of Truvada®, can safely switch to F/TAF without increasing the amount of HIV-1 in their blood. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005138-39-BE	A1 Falsche Population
(116)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001193-34-ES	A1 Falsche Population
(117)	EUCTR2014-003052-31-BE	Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003052-31-BE	A1 Falsche Population
(118)	EUCTR2015-000360-34-DE	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000360-34-DE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(119)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002710-74-ES	A1 Falsche Population
(120)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002711-15-GB	A1 Falsche Population
(121)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002712-32-GB	A1 Falsche Population
(122)	EUCTR2015-004427-31-SE	Could the new HIV-drug „TAF“ reduce inflammation inside the central nervous system?. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004427-31-SE	A1 Falsche Population
(123)	EUCTR2015-005045-31-NL	Switching to tenofovir alafenamide fumarate or abacavir in patients with renal impairment due to tenofovir disoproxil fumarate. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005045-31-NL	A1 Falsche Population
(124)	EUCTR2016-000785-37-Outside-EU/EEA	A study to understand the safety and effectiveness of a new drug called TAF for the treatment of long term hepatitis B infection in adolescents. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000785-37-Outside-EU/EEA	A1 Falsche Population
(125)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001371-69-ES	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(126)	EUCTR2016-002345-39-Outside-EU/EEA	This study will test an experimental drug named GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) for the possible treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection in children and adolescents. The purpose of this study is to determine the concentration of GS-9883 in your child's body, and confirm the safety, tolerability and dose of GS-9883/F/TAF in HIV-1 infected, virologically suppressed adolescents (12 to < 18 years of age) and children (6 to < 12 years of age). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002345-39-Outside-EU/EEA	A2 Falsche Intervention
(127)	EUCTR2016-003345-29-GB	Safety of tenofovir alafenamide (TAF) in patients who developed kidney toxicity while receiving tenofovir disoproxil fumarate (TDF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003345-29-GB	A1 Falsche Population
(128)	EUCTR2016-004646-29-ES	DREAM study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004646-29-ES	A1 Falsche Population
(129)	EUCTR2017-000040-17-FR	Antiretroviral regimen 4 days a week. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000040-17-FR	A1 Falsche Population
(130)	ISRCTN22964075	Children with HIV in Africa – pharmacokinetics and acceptability of simple antiretroviral regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075	A2 Falsche Intervention
(131)	ISRCTN78293101	Size of sepsis in Wales. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78293101	A1 Falsche Population
(132)	JPRN-JapicCTI-142591	A Phase 3b Open-label Study of the Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142591	A1 Falsche Population
(133)	JPRN-JapicCTI-163307	Pharmacokinetic Clinical Research of EVG/COBI/FTC/TAF FDC -Food effect on Pharmacokinetic Profiles in Japanese Healthy Adult Male Volunteers-. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163307	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(134)	JPRN-UMIN000026465	Comparison between tenofovir alafenamide and entecavir in the efficacy and safety for chronic hepatitis B patients treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026465	A1 Falsche Population
(135)	JPRN-UMIN000029099	Effectiveness and safety of tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029099	A1 Falsche Population
(136)	KCT0000878	A prospective randomized comparative study of the difference in cytopathologic diagnosis between EUS-FNA with or without suction in pancreatic and peripancreatic masses. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000878	A1 Falsche Population
(137)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00036634	A1 Falsche Population
(138)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042289	A5 Keine RCT
(139)	NCT00988338	Evaluation of Trinity Evolution in Patients Undergoing Foot and Ankle Fusion. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00988338	A1 Falsche Population
(140)	NCT01497899	Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497899	A1 Falsche Population
(141)	NCT01565850	D/C/F/TAF Versus COBI-boosted DRV Plus FTC/TDF in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565850	A1 Falsche Population
(142)	NCT01671787	A Phase 1b Study Assessing GS-7340 in Treatment-Naive Adults With Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671787	A1 Falsche Population
(143)	NCT01705574	Safety and Efficacy of E/C/F/TDF (Stribild®) Versus RTV-Boosted ATV Plus FTC/TDF (Truvada®) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Women. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705574	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(144)	NCT01780506	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780506	A1 Falsche Population
(145)	NCT01797445	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01797445	A1 Falsche Population
(146)	NCT01815736	Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815736	A1 Falsche Population
(147)	NCT01818596	Open-label Safety Study of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818596	A1 Falsche Population
(148)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854775	A5 Keine RCT
(149)	NCT01940341	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940341	A1 Falsche Population
(150)	NCT01940471	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940471	A1 Falsche Population
(151)	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968551	A1 Falsche Population
(152)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082	A1 Falsche Population
(153)	NCT02251236	Elvitegravir (EVG) Cerebrospinal Fluid (CSF) Pharmacokinetics in HIV-Infected Individuals. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02251236	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(154)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276612	A1 Falsche Population
(155)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285114	A2 Falsche Intervention
(156)	NCT02296853	Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Adults With Normal Hepatic Function and Severe Hepatic Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296853	A1 Falsche Population
(157)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345226	A1 Falsche Population
(158)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252	A1 Falsche Population
(159)	NCT02357602	Dose Proportionality of TFV-DP After a Single Dose of GS-7340 in Women. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02357602	A1 Falsche Population
(160)	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694	A1 Falsche Population
(161)	NCT02431247	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat FDC With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate FDC in Treatment-naive HIV Type 1 Infected Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431247	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(162)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02469246	A1 Falsche Population
(163)	NCT02475135	Relative Bioavailability and Food Effect for Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed Dose Combination. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475135	A1 Falsche Population
(164)	NCT02556333	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Salvage ART. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556333	A1 Falsche Population
(165)	NCT02578550	A Bioequivalence Study of Darunavir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide, in the Presence of Cobicistat in Healthy Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578550	A1 Falsche Population
(166)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600819	A1 Falsche Population
(167)	NCT02603107	Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603107	A1 Falsche Population
(168)	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603120	A1 Falsche Population
(169)	NCT02607930	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607930	A1 Falsche Population
(170)	NCT02607956	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607956	A1 Falsche Population
(171)	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652624	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(172)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02660905	A1 Falsche Population
(173)	NCT02815566	Bone Health in Aging HIV Infected Women. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815566	A1 Falsche Population
(174)	NCT02842086	Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex With Men and Are At Risk of HIV-1 Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02842086	A1 Falsche Population
(175)	NCT02859558	Early ART to Limit Infection and Establishment of Reservoir. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02859558	A1 Falsche Population
(176)	NCT02862548	Efficacy and Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF) Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)-Containing Regimens in Participants With Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection and Stage 2 or Greater Chronic Kidney Disease Who Have Received a Liver Transplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02862548	A1 Falsche Population
(177)	NCT02904369	PK and PD Study of Oral F/TAF for HIV Prevention. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02904369	A1 Falsche Population
(178)	NCT02957864	Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Abacavir or Tenofovir Alafenamide. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957864	A1 Falsche Population
(179)	NCT02957994	TAF Switch Study in Hepatitis B Mono-infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957994	A1 Falsche Population
(180)	NCT02962739	The Cellular Pharmacology of F-TAF in Dried Blood Spots. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962739	A1 Falsche Population
(181)	NCT02979613	Efficacy and Safety of Switching From TDF to TAF in Adults With Chronic Hepatitis B Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02979613	A1 Falsche Population
(182)	NCT02984852	Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Fixed-dose Combination Tablet Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) as a Whole Tablet, as a Split Tablet, and as Crushed Tablet in Healthy Adult Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02984852	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(183)	NCT02985996	Body Compartment PK for New HIV Pre-exposure Prophylaxis Modalities. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02985996	A1 Falsche Population
(184)	NCT02993237	Study to Assess the Acceptability/Swallowability of DRV-Containing FDC Tablets in HIV-1 Infected Adolescents, Using Matching Placebo Tablets. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993237	A1 Falsche Population
(185)	NCT02995252	The HOPE Study: Characterizing Patients With Hepatitis B and C. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02995252	A1 Falsche Population
(186)	NCT02998320	Evaluation of Compliance With Treatment by Genvoya in HIV Post-exposure Prophylaxis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998320	A1 Falsche Population
(187)	NCT03048422	Evaluating the Efficacy and Safety of Dolutegravir-Containing Versus Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy Regimens in HIV-1-Infected Pregnant Women and Their Infants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03048422	A2 Falsche Intervention
(188)	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067285	A1 Falsche Population
(189)	NCT03092206	Changes in Insulin Sensitivity in Healthy Volunteers Taking Tenofovir Alafenamide (TAF)-Containing Antiretroviral Medication. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092206	A1 Falsche Population
(190)	NCT03110380	Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110380	A1 Falsche Population
(191)	NCT03115736	TAF for HIV-HBV With Renal Dysfunction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115736	A1 Falsche Population
(192)	NCT03122262	ADVANCE Study of DTG + TAF + FTC vs DTG + TDF + FTC and EFV + TDF+FTC in First-line Antiretroviral Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122262	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(193)	NCT03126370	Effects of Ledipasvir/Sofosbuvir on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126370	A1 Falsche Population
(194)	NCT03180619	Safety and Efficacy of Switching to Tenofovir Alafenamide (TAF) From Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and/or Other Oral Antiviral Treatment (OAV). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03180619	A1 Falsche Population
(195)	NCT03186482	RIFT: Effect of Rifampicin on Plasma PK of FTC, TAF and Intracellular TFV-DP & FTC-TP. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186482	A1 Falsche Population
(196)	NCT03227861	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of (D/C/F/TAF) Once Daily Fixed Dose Combination (FDC) Regimen in Newly Diagnosed, Antiretroviral Treatment-naïve Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected Participants Receiving Care in a Test and Treat Model of Care. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227861	A1 Falsche Population
(197)	NCT03241641	Switching From TDF to TAF vs. Maintaining TDF in Chronic Hepatitis B With Resistance to Adefovir or Entecavir. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241641	A1 Falsche Population
(198)	NCT03251144	Relative Mitochondrial Toxicity of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03251144	A1 Falsche Population
(199)	NCT03275701	Evaluating BMD in Participants =50 Years Old Switching From EVG/COBI/FTC/TAF or EVG/COBI/FTC/TDF to ABC/DTG/3TC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275701	A1 Falsche Population
(200)	PER-017-17	A5354/EARLIER (EARLY ART TO LIMIT INFECTION AND ESTABLISHMENT OF RESERVOIR). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-17	A1 Falsche Population
(201)	RBR-9bryw6	Rehabilitation with use of games in patients with Parkinson's disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9bryw6	A1 Falsche Population
PharmNet.Bund			
(202)	2008-006158-16	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregnant women (PANNA). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(203)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(204)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(205)	2013-000102-37	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment- Naïve Adults. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(206)	2013-000516-25	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(207)	2013-000626-63	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Negative, Chronic Hepatitis B.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(208)	2013-000636-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg Positive, Chronic Hepatitis B. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(209)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(210)	2014-004545-27	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(211)	2014-004779-21	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Subjects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(212)	2015-000360-34	DUALISA prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(213)	2015-000754-38	A Phase 3, randomized, active-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once daily fixed dose combination regimen versus a regimen consisting of darunavir/cobicistat fixed dose combination coadministered with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate fixed dose combination in antiretroviral treatment-naïve human immunodeficiency virus type 1 infected subjects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(214)	2015-000871-28	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing ABC/3TC. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(215)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(216)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(217)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(218)	2015-004011-20	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(219)	2015-004024-54	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(220)	2015-004025-14	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of GS-9883/F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(221)	2016-001399-31	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex with Men and Are At Risk of HIV-1 Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Tabelle 4-44: Überblick der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-5
Clinicaltrials.gov	64	64 (Laufende Nr. 222-285)	0
EU-CTR	44	44 (Laufende Nr. 286-329)	0
WHO-ICTRP	93	93 (Laufende Nr. 330-422)	0
PharmNet.Bund	20	20 (Laufende Nr. 423-442)	0
Summe	$\Sigma=221$	$\Sigma=221$	$\Sigma=0$

Tabelle 4-45: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(222)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036634	A1 Falsche Population
(223)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	A5 Keine RCT
(224)	NCT00537966	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966	A1 Falsche Population
(225)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497899	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(226)	NCT01565850	D/C/F/TAF Versus COBI-boosted DRV Plus FTC/TDF in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565850	A1 Falsche Population
(227)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705574	A1 Falsche Population
(228)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780506	A1 Falsche Population
(229)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797445	A1 Falsche Population
(230)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815736	A1 Falsche Population
(231)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818596	A1 Falsche Population
(232)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854775	A5 Keine RCT
(233)	NCT01940341	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940341	A1 Falsche Population
(234)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967940	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(235)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968551	A1 Falsche Population
(236)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082	A1 Falsche Population
(237)	NCT02121795	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795	A1 Falsche Population
(238)	NCT02251236	Elvitegravir (EVG) Cerebrospinal Fluid (CSF) Pharmacokinetics in HIV-Infected Individuals. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251236	A1 Falsche Population
(239)	NCT02269917	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Participants. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269917	A1 Falsche Population
(240)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276612	A1 Falsche Population
(241)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114	A2 Falsche Intervention
(242)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345226	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(243)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345252	A1 Falsche Population
(244)	NCT02357602	Dose Proportionality of TFV-DP After a Single Dose of GS-7340 in Women. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357602	A1 Falsche Population
(245)	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694	A1 Falsche Population
(246)	NCT02431247	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat FDC With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate FDC in Treatment-naive HIV Type 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431247	A1 Falsche Population
(247)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246	A1 Falsche Population
(248)	NCT02556333	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Salvage ART. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556333	A1 Falsche Population
(249)	NCT02600819	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Adults on Chronic Hemodialysis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600819	A1 Falsche Population
(250)	NCT02603107	Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603107	A1 Falsche Population
(251)	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(252)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954	A1 Falsche Population
(253)	NCT02607930	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930	A1 Falsche Population
(254)	NCT02607956	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956	A1 Falsche Population
(255)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616029	A1 Falsche Population
(256)	NCT02616783	Switching From a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults Aged ≥ 60 Years. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783	A1 Falsche Population
(257)	NCT02638493	The Compartmental Biology of HIV in the Male Genital Tract. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638493	A1 Falsche Population
(258)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652624	A1 Falsche Population
(259)	NCT02656511	Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy During „Hyperacute“ HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656511	A1 Falsche Population
(260)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660905	A1 Falsche Population
(261)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707601	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(262)	NCT02771054	Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF) Effect on Residual Intrathecal Immune Activation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771054	A1 Falsche Population
(263)	NCT02800655	Digital Health Feedback System for Longitudinal Measurement of Medication Adherence During Initial ARV Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800655	A1 Falsche Population
(264)	NCT02815566	Bone Health in Aging HIV Infected Women. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815566	A1 Falsche Population
(265)	NCT02842086	Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex With Men and Are At Risk of HIV-1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842086	A1 Falsche Population
(266)	NCT02859558	Early ART to Limit Infection and Establishment of Reservoir. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859558	A1 Falsche Population
(267)	NCT02881320	B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents and Children. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02881320	A2 Falsche Intervention
(268)	NCT02904369	PK and PD Study of Oral F/TAF for HIV Prevention. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02904369	A1 Falsche Population
(269)	NCT02957864	Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Abacavir or Tenofovir Alafenamide. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957864	A1 Falsche Population
(270)	NCT02985996	Body Compartment PK for New HIV Pre-exposure Prophylaxis Modalities. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985996	A1 Falsche Population
(271)	NCT02993237	Study to Assess the Acceptability/Swallowability of DRV-Containing FDC Tablets in HIV-1 Infected Adolescents, Using Matching Placebo Tablets. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993237	A1 Falsche Population
(272)	NCT02998320	Evaluation of Compliance With Treatment by Genvoya in HIV Post-exposure Prophylaxis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998320	A1 Falsche Population
(273)	NCT03048422	Evaluating the Efficacy and Safety of Dolutegravir-Containing Versus Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy Regimens in HIV-1-Infected Pregnant Women and Their Infants. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048422	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(274)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067285	A1 Falsche Population
(275)	NCT03110380	Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110380	A1 Falsche Population
(276)	NCT03115736	TAF for HIV-HBV With Renal Dysfunction. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115736	A1 Falsche Population
(277)	NCT03122262	ADVANCE Study of DTG + TAF + FTC vs DTG + TDF + FTC and EFV + TDF+FTC in First-line Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122262	A2 Falsche Intervention
(278)	NCT03126370	Effects of Ledipasvir/Sofosbuvir on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126370	A1 Falsche Population
(279)	NCT03186482	RIFT: Effect of Rifampicin on Plasma PK of FTC, TAF and Intracellular TFV-DP & FTC-TP. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186482	A1 Falsche Population
(280)	NCT03205696	Prevention and Treatment Continuum for Youth at HIV Risk, Acutely Infected and With Established HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205696	A1 Falsche Population
(281)	NCT03227861	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of (D/C/F/TAF) Once Daily Fixed Dose Combination (FDC) Regimen in Newly Diagnosed, Antiretroviral Treatment-naive Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected Participants Receiving Care in a Test and Treat Model of Care. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227861	A1 Falsche Population
(282)	NCT03251144	Relative Mitochondrial Toxicity of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251144	A1 Falsche Population
(283)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256422	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(284)	NCT03259698	Optimizing the Delivery of HIV nPEP. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259698	A1 Falsche Population
(285)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275701	A1 Falsche Population
EU-CTR			
(286)	2008-006158-16	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregNAnt women (PANNA). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16	A1 Falsche Population
(287)	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	A1 Falsche Population
(288)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003708-11	A1 Falsche Population
(289)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004458-27	A1 Falsche Population
(290)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005114-20	A1 Falsche Population
(291)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000102-37	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(292)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000516-25	A1 Falsche Population
(293)	2013-000626-63	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	A1 Falsche Population
(294)	2013-000636-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	A1 Falsche Population
(295)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002780-26	A5 Keine RCT
(296)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002830-19	A1 Falsche Population
(297)	2013-005138-39	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing FTC/TDF. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005138-39	A1 Falsche Population
(298)	2014-001127-69	A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) 100 mg Once Daily Versus Darunavir 800 mg On.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001127-69	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(299)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001193-34	A1 Falsche Population
(300)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11	A1 Falsche Population
(301)	2014-003052-31	A Phase 3, randomized, active-controlled, open-label study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of switching to a darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) o.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003052-31	A1 Falsche Population
(302)	2014-004545-27	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004545-27	A1 Falsche Population
(303)	2014-004779-21	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Em.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004779-21	A1 Falsche Population
(304)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005550-18	A1 Falsche Population
(305)	2015-000360-34	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard o.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(306)	2015-000754-38	A Phase 3, randomized, active-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once daily fixed dose combinatio.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000754-38	A1 Falsche Population
(307)	2015-000871-28	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing ABC/3TC. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000871-28	A1 Falsche Population
(308)	2015-001339-19	A Phase 2/3, Open-Label, Multi-Cohort Switch Study to Evaluate Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001339-19	A2 Falsche Intervention
(309)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002710-74	A1 Falsche Population
(310)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002711-15	A1 Falsche Population
(311)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002712-32	A1 Falsche Population
(312)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002713-30	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(313)	2015-003988-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infec.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10	A1 Falsche Population
(314)	2015-004011-20	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004011-20	A1 Falsche Population
(315)	2015-004024-54	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretrovira.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54	A1 Falsche Population
(316)	2015-004025-14	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of G.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14	A1 Falsche Population
(317)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39	A1 Falsche Population
(318)	2015-004427-31	Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF) effect on residual intrathecal immune activation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004427-31	A1 Falsche Population
(319)	2015-005045-31	Switching to Tenofovir Alafenamide Fumarate or ABACavir in patients with Tenofovir Disoproxil Fumarate associated eGFR decline. A randomized clinical trial.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005045-31	A1 Falsche Population
(320)	2016-000785-37	A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) in Adolescents with Chronic Hepatitis B Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000785-37	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(321)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001371-69	A1 Falsche Population
(322)	2016-001399-31	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001399-31	A1 Falsche Population
(323)	2016-002345-39	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infect.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002345-39	A2 Falsche Intervention
(324)	2016-003345-29	Safety of tenofovir alafenamide (TAF) in patients with a history of tubulopathy on tenofovir disoproxil fumarate (TDF). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003345-29	A1 Falsche Population
(325)	2016-003632-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD to Tenofovir Alafenamide (TAF) 25mg QD in Subjects with.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003632-20	A1 Falsche Population
(326)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004646-29	A1 Falsche Population
(327)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005226-11	A1 Falsche Population
(328)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000040-17	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(329)	2017-000308-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and Either Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide or Emtricitabine/Tenofovir D.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000308-17	A1 Falsche Population
WHO-ICTRP			
(330)	ACTRN12611001206910	A Phase 1b Randomized, Open Label, Active-Controlled Study to Assess the Safety, Viral Kinetics and Anti-HBV Activity of GS-7340 in Treatment-Naive Adults with Chronic Hepatitis B (CHB) Infection. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001206910	A1 Falsche Population
(331)	ACTRN12616000898459	A Phase 2, Randomized, Open Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF) versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)-containing Regimens in Subjects with Chronic Hepatitis B (HBV) Infection and Stage 2 or Greater Chronic Kidney Disease Who Have Received a Liver Transplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000898459	A1 Falsche Population
(332)	ChiCTR-IIR-17013163	An open label, randomized, single-dose, two-period, two-sequence, crossover pivotal study to assess the bioequivalence of tenofovir alafenamide semi-fumarate tablets 25mg in healthy adult subjects under fasting/ Fed condition. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-17013163	A1 Falsche Population
(333)	CTRI/2014/01/004317	Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Negative, Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004317	A1 Falsche Population
(334)	CTRI/2014/01/004329	Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Positive, Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004329	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(335)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002830-19-DE	A1 Falsche Population
(336)	EUCTR2013-005138-39-BE	A study to see if HIV-1 positive subjects currently taking an anti-retroviral (ARV) regimen consisting of Truvada®, can safely switch to F/TAF without increasing the amount of HIV-1 in their blood. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005138-39-BE	A1 Falsche Population
(337)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001193-34-ES	A1 Falsche Population
(338)	EUCTR2014-003052-31-BE	Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003052-31-BE	A1 Falsche Population
(339)	EUCTR2015-000360-34-DE	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000360-34-DE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(340)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002710-74-ES	A1 Falsche Population
(341)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002711-15-GB	A1 Falsche Population
(342)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002712-32-GB	A1 Falsche Population
(343)	EUCTR2015-004427-31-SE	Could the new HIV-drug „TAF“ reduce inflammation inside the central nervous system?. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004427-31-SE	A1 Falsche Population
(344)	EUCTR2015-005045-31-NL	Switching to tenofovir alafenamide fumarate or abacavir in patients with renal impairment due to tenofovir disoproxil fumarate. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005045-31-NL	A1 Falsche Population
(345)	EUCTR2016-000785-37-Outside-EU/EEA	A study to understand the safety and effectiveness of a new drug called TAF for the treatment of long term hepatitis B infection in adolescents. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000785-37-Outside-EU/EEA	A1 Falsche Population
(346)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001371-69-ES	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(347)	EUCTR2016-002345-39-Outside-EU/EEA	This study will test an experimental drug named GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) for the possible treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection in children and adolescents. The purpose of this study is to determine the concentration of GS-9883 in your child's body, and confirm the safety, tolerability and dose of GS-9883/F/TAF in HIV-1 infected, virologically suppressed adolescents (12 to < 18 years of age) and children (6 to < 12 years of age). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002345-39-Outside-EU/EEA	A2 Falsche Intervention
(348)	EUCTR2016-003345-29-GB	Safety of tenofovir alafenamide (TAF) in patients who developed kidney toxicity while receiving tenofovir disoproxil fumarate (TDF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003345-29-GB	A1 Falsche Population
(349)	EUCTR2016-004646-29-ES	DREAM study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004646-29-ES	A1 Falsche Population
(350)	EUCTR2017-000040-17-FR	Antiretroviral regimen 4 days a week. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000040-17-FR	A1 Falsche Population
(351)	ISRCTN22964075	Children with HIV in Africa – pharmacokinetics and acceptability of simple antiretroviral regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075	A2 Falsche Intervention
(352)	ISRCTN78293101	Size of sepsis in Wales. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78293101	A1 Falsche Population
(353)	JPRN-JapicCTI-142591	A Phase 3b Open-label Study of the Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142591	A1 Falsche Population
(354)	JPRN-JapicCTI-163307	Pharmacokinetic Clinical Research of EVG/COBI/FTC/TAF FDC -Food effect on Pharmacokinetic Profiles in Japanese Healthy Adult Male Volunteers-. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163307	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(355)	JPRN-UMIN000026465	Comparison between tenofovir alafenamide and entecavir in the efficacy and safety for chronic hepatitis B patients treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026465	A1 Falsche Population
(356)	JPRN-UMIN000029099	Effectiveness and safety of tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029099	A1 Falsche Population
(357)	KCT0000878	A prospective randomized comparative study of the difference in cytopathologic diagnosis between EUS-FNA with or without suction in pancreatic and peripancreatic masses. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000878	A1 Falsche Population
(358)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00036634	A1 Falsche Population
(359)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042289	A5 Keine RCT
(360)	NCT00988338	Evaluation of Trinity Evolution in Patients Undergoing Foot and Ankle Fusion. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00988338	A1 Falsche Population
(361)	NCT01497899	Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497899	A1 Falsche Population
(362)	NCT01565850	D/C/F/TAF Versus COBI-boosted DRV Plus FTC/TDF in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565850	A1 Falsche Population
(363)	NCT01671787	A Phase 1b Study Assessing GS-7340 in Treatment-Naive Adults With Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671787	A1 Falsche Population
(364)	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705574	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(365)	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780506	A1 Falsche Population
(366)	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01797445	A1 Falsche Population
(367)	NCT01815736	Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815736	A1 Falsche Population
(368)	NCT01818596	Open-label Safety Study of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818596	A1 Falsche Population
(369)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854775	A5 Keine RCT
(370)	NCT01940341	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940341	A1 Falsche Population
(371)	NCT01940471	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940471	A1 Falsche Population
(372)	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968551	A1 Falsche Population
(373)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082	A1 Falsche Population
(374)	NCT02251236	Elvitegravir (EVG) Cerebrospinal Fluid (CSF) Pharmacokinetics in HIV-Infected Individuals. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02251236	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(375)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276612	A1 Falsche Population
(376)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285114	A2 Falsche Intervention
(377)	NCT02296853	Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Adults With Normal Hepatic Function and Severe Hepatic Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296853	A1 Falsche Population
(378)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345226	A1 Falsche Population
(379)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252	A1 Falsche Population
(380)	NCT02357602	Dose Proportionality of TFV-DP After a Single Dose of GS-7340 in Women. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02357602	A1 Falsche Population
(381)	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694	A1 Falsche Population
(382)	NCT02431247	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat FDC With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate FDC in Treatment-naive HIV Type 1 Infected Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431247	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(383)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02469246	A1 Falsche Population
(384)	NCT02475135	Relative Bioavailability and Food Effect for Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed Dose Combination. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475135	A1 Falsche Population
(385)	NCT02556333	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Salvage ART. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556333	A1 Falsche Population
(386)	NCT02578550	A Bioequivalence Study of Darunavir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide, in the Presence of Cobicistat in Healthy Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578550	A1 Falsche Population
(387)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600819	A1 Falsche Population
(388)	NCT02603107	Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603107	A1 Falsche Population
(389)	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603120	A1 Falsche Population
(390)	NCT02607930	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607930	A1 Falsche Population
(391)	NCT02607956	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607956	A1 Falsche Population
(392)	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652624	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(393)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02660905	A1 Falsche Population
(394)	NCT02815566	Bone Health in Aging HIV Infected Women. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815566	A1 Falsche Population
(395)	NCT02842086	Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex With Men and Are At Risk of HIV-1 Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02842086	A1 Falsche Population
(396)	NCT02859558	Early ART to Limit Infection and Establishment of Reservoir. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02859558	A1 Falsche Population
(397)	NCT02862548	Efficacy and Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF) Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)-Containing Regimens in Participants With Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection and Stage 2 or Greater Chronic Kidney Disease Who Have Received a Liver Transplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02862548	A1 Falsche Population
(398)	NCT02904369	PK and PD Study of Oral F/TAF for HIV Prevention. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02904369	A1 Falsche Population
(399)	NCT02957864	Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Abacavir or Tenofovir Alafenamide. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957864	A1 Falsche Population
(400)	NCT02957994	TAF Switch Study in Hepatitis B Mono-infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957994	A1 Falsche Population
(401)	NCT02962739	The Cellular Pharmacology of F-TAF in Dried Blood Spots. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962739	A1 Falsche Population
(402)	NCT02979613	Efficacy and Safety of Switching From TDF to TAF in Adults With Chronic Hepatitis B Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02979613	A1 Falsche Population
(403)	NCT02984852	Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Fixed-dose Combination Tablet Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) as a Whole Tablet, as a Split Tablet, and as Crushed Tablet in Healthy Adult Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02984852	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(404)	NCT02985996	Body Compartment PK for New HIV Pre-exposure Prophylaxis Modalities. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02985996	A1 Falsche Population
(405)	NCT02993237	Study to Assess the Acceptability/Swallowability of DRV-Containing FDC Tablets in HIV-1 Infected Adolescents, Using Matching Placebo Tablets. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993237	A1 Falsche Population
(406)	NCT02995252	The HOPE Study: Characterizing Patients With Hepatitis B and C. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02995252	A1 Falsche Population
(407)	NCT02998320	Evaluation of Compliance With Treatment by Genvoya in HIV Post-exposure Prophylaxis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998320	A1 Falsche Population
(408)	NCT03048422	Evaluating the Efficacy and Safety of Dolutegravir-Containing Versus Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy Regimens in HIV-1-Infected Pregnant Women and Their Infants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03048422	A2 Falsche Intervention
(409)	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067285	A2 Falsche Intervention
(410)	NCT03092206	Changes in Insulin Sensitivity in Healthy Volunteers Taking Tenofovir Alafenamide (TAF)-Containing Antiretroviral Medication. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092206	A1 Falsche Population
(411)	NCT03110380	Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110380	A1 Falsche Population
(412)	NCT03115736	TAF for HIV-HBV With Renal Dysfunction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115736	A1 Falsche Population
(413)	NCT03122262	ADVANCE Study of DTG + TAF + FTC vs DTG + TDF + FTC and EFV + TDF+FTC in First-line Antiretroviral Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122262	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(414)	NCT03126370	Effects of Ledipasvir/Sofosbuvir on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126370	A1 Falsche Population
(415)	NCT03180619	Safety and Efficacy of Switching to Tenofovir Alafenamide (TAF) From Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and/or Other Oral Antiviral Treatment (OAV). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03180619	A1 Falsche Population
(416)	NCT03186482	RIFT: Effect of Rifampicin on Plasma PK of FTC, TAF and Intracellular TFV-DP & FTC-TP. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186482	A1 Falsche Population
(417)	NCT03227861	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of (D/C/F/TAF) Once Daily Fixed Dose Combination (FDC) Regimen in Newly Diagnosed, Antiretroviral Treatment-naïve Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected Participants Receiving Care in a Test and Treat Model of Care. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227861	A1 Falsche Population
(418)	NCT03241641	Switching From TDF to TAF vs. Maintaining TDF in Chronic Hepatitis B With Resistance to Adefovir or Entecavir. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241641	A1 Falsche Population
(419)	NCT03251144	Relative Mitochondrial Toxicity of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03251144	A1 Falsche Population
(420)	NCT03275701	Evaluating BMD in Participants =50 Years Old Switching From EVG/COBI/FTC/TAF or EVG/COBI/FTC/TDF to ABC/DTG/3TC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275701	A1 Falsche Population
(421)	PER-017-17	A5354/EARLIER (EARLY ART TO LIMIT INFECTION AND ESTABLISHMENT OF RESERVOIR). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-17	A1 Falsche Population
(422)	RBR-9bryw6	Rehabilitation with use of games in patients with Parkinson's disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9bryw6	A1 Falsche Population
PharmNet.Bund			
(423)	2008-006158-16	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregnant women (PANNA). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(424)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(425)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(426)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(427)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(428)	2013-000626-63	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Negative, Chronic Hepatitis B.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(429)	2013-000636-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg Positive, Chronic Hepatitis B. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(430)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(431)	2014-004545-27	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(432)	2014-004779-21	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Subjects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(433)	2015-000360-34	DUALISA prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(434)	2015-000754-38	A Phase 3, randomized, active-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once daily fixed dose combination regimen versus a regimen consisting of darunavir/cobicistat fixed dose combination coadministered with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate fixed dose combination in antiretroviral treatment-naïve human immunodeficiency virus type 1 infected subjects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(435)	2015-000871-28	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing ABC/3TC. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(436)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(437)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(438)	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: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(439)	2015-004011-20	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(440)	2015-004024-54	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(441)	2015-004025-14	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of GS-9883/F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(442)	2016-001399-31	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex with Men and Are At Risk of HIV-1 Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.11.2017]. 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 4-46 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 4-46 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-46 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G292-0106

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Titel und Zusammenfassung	
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p>Einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase II/III zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit, PK und Sicherheit von EVG/COBI/FTC/TAF bei HIV-1-infizierten, antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen und virologisch supprimierten Kindern.</p> <p>Der Studiensponsor ist Gilead Sciences.</p>
Einleitung		
2	Hintergrund	<p>Eine HIV-1-Infektion ist eine lebensbedrohliche und schwere Erkrankung mit etwa 35 Millionen Infizierten weltweit, darunter 3,3 Millionen Kinder unter 15 Jahren. Die Standardtherapie von HIV-1-Infektionen besteht aus der Kombination verschiedener antiretroviraler Substanzen mit dem Ziel der Unterdrückung der Virusreplikation. Die Leitlinien zur Behandlung von erwachsenen HIV-1-Infizierten sind meist auch für Jugendliche geeignet, jedoch gibt es einige Besonderheiten bei jugendlichen HIV-1-Infizierten, wie z. B. eine altersspezifische Veränderung CD4-Zellzahl. Außerdem kann der Wachstumsprozess bei Kindern und Jugendlichen das Profil für unerwünschte Ereignisse beeinflussen. Die Behandlungadhärenz bei Jugendlichen ist problematisch und kann sich im Laufe des Heranwachsens verändern.</p> <p>Die Studie GS-US-292-0106 ist eine Phase II/III-Studie zur Festlegung von PK und Dosierung sowie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und antiretroviralen Aktivität von EVG/COBI/FTC/TAF bei Jugendlichen und Kindern mit HIV-1-Infektion</p>
Methoden		
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<p><u>Diagnose und Kriterien für den Einschluss in die Studie</u></p> <p>Es wurden jugendliche mit HIV-1-infizierte, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten und virologisch suppressierte pädiatrische Patienten in Studienzentren in Thailand, USA, Südafrika und Uganda rekrutiert.</p> <p>Einschlusskriterien:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • CD4-Zellzahl >100 Zellen/μL • Adäquate Nierenfunktion: $eGFR_{\text{Schwartz}} \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ gemäß Formel • Normales EKG; anderenfalls musste der Prüfarzt bestätigen, dass die Abweichung nicht klinisch relevant ist • Dokumentiertes Screening für aktive Lungentuberkulose nach lokalem Standard der Versorgung innerhalb von sechs Monaten nach einem Screening-Besuch • Lebertransaminasen (AST und ALT $\leq 5 \times$ ULN) • Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5 \text{ mg/dL}$ oder normales direktes Bilirubin • Adäquate hämatologische Funktion (absolute Zahl neutrophiler Granulozyten $\geq 500/\text{mm}^3$; Thrombozyten $\geq 50.000/\text{mm}^3$; Hämoglobin $\geq 8,5 \text{ g/dL}$) • Patienten mit einer chronischen Neutropenie, definiert durch die absolute Zahl neutrophiler Granulozyten $< 500/\text{mm}^3$, mindestens zweimal nachgewiesen innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening, und keiner opportunistischen oder schwerwiegenden Infektion (nachgewiesen durch den Prüfarzt), konnten mit Zustimmung des klinischen Monitors an der Studie teilnehmen • Gebärfähige Frauen mit negativem Serum-Schwangerschaftstest • Gebärfähige Frauen stimmten zu, für die Dauer der Studienbehandlung und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung hochwirksame Verhütungsmethoden zu verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuell abstinert ab dem Screening • Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden nutzten, müssen diese Methode für mindestens drei Monate vor Studienbehandlung verwendet haben • Präpubertäre Patientinnen (Tanner-Stadium 1 und 2) wurden als nicht gebärfähig betrachtet, es sei denn der Beginn der Menarche hat stattgefunden • Männliche Patienten stimmten zu, eine hochwirksame Verhütungsmethode zu verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuelle abstinert ab dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Screening für die Dauer der Studienbehandlung und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten waren fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste • Die Eltern oder Erziehungsberechtigten der Patienten waren fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste • Fähigkeit Tabletten zu schlucken • Bereitschaft und Fähigkeit alle Studienanforderungen zu erfüllen • Lebenserwartung >1 Jahr • Kohorte 1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter 12 bis <18 Jahre ○ Gewicht ≥35 kg (77 Pfund) ○ Plasma HIV-1-RNA Level ≥1.000 Kopien/mL zum Screening ○ Genotypischer Resistenztest zum Screening musste Sensitivität auf EVG, FTC und TDF gezeigt haben ○ Kein vorheriger Gebrauch jeglicher zugelassener oder investigativer antiretroviraler Medikamente zu irgendeiner Zeit • Kohorte 2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter: ≥6 bis <12 Jahre ○ Gewicht: ≥25 kg (55 Pfund) ○ Plasma HIV-1-RNA Level <50 Kopien/mL (oder unter der Nachweisgrenze gemäß lokal verwendetem Test) für ≥180 konsekutive Tage vor dem Screening auf stabilem Regime und ohne dokumentierte Resistenzen zu einer Komponente von EVG/COBI/FTC/TAF <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer neuen AIDS-definierenden Erkrankung innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Hepatitis-C-Antikörper positiv • Hepatitis-B-Oberflächenantigen positiv oder Nachweis einer aktiven Hepatitis Infektion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorheriger Gebrauch jeglicher zugelassener oder investigativer antiretroviraler Medikamente zu irgendeiner Zeit (ausgenommen: Prävention für die Mutter-Kind Übertragung) (nur Kohorte 1) • Nachweis einer aktiven Lungentuberkulose oder extrapulmonalen Krankheit innerhalb von drei Monaten vor dem Screening • Voraussichtliche, erforderliche Rifamycin-Behandlung für eine Mykobakterien-Infektion während der Teilnahme an der Studie; prophylaktische Isoniazid-Therapie für latente Tuberkulose war erlaubt • Dekompensierte Zirrhose (d. h. Aszites, Enzephalopathie, etc.) • Schwangere oder stillende Frauen • Implantierter Defibrillator oder Schrittmacher • Jegliche andere klinische oder psychologische Umstände oder vorherige Therapie, die den Patienten nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für die Studie oder unfähig gemacht hätten, die Dosierungsanforderungen einzuhalten • Aktueller Alkohol- oder Substanzgebrauch, der nach Meinung des Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt • Vorgeschichte einer maßgeblichen Arzneimittelüberempfindlichkeit oder Allergie • Bekannte Allergien gegen Inhaltsstoffe der Studienbehandlung • Immunsuppressive Therapie oder Chemotherapie innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening oder eine erwartete Behandlung solcher Regime während der Studie • Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem Screening) oder bestehende Malignität außer kutanes KS, Basalzellkarzinom oder reseziertes, nicht-invasives kutanes Plattenepithelkarzinom. Patienten mit kutanem KS waren geeignet, durften allerdings innerhalb 30 Tage vor Baseline keine systemische Therapie für KS erhalten, und es durfte auch nicht erwartet werden dass sie eine systemische Therapie während der Studie benötigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																												
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktive, ernste Infektionen (andere als HIV-1-Infektion), die parenterale antibiotische oder antimykotische Therapien innerhalb 30 Tage vor Baseline erfordern • Teilnahme in anderen klinischen Studien innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn oder während der Studie ohne Erlaubnis des Sponsors • Erhalt einer andauernden Therapie mit einem der folgenden Medikamente, einschließlich der Medikamente, die nicht zusammen mit EVG/COBI/FTC/TAF (siehe jeweilige Fachinformation bzw. Prüfarztinformation) eingenommen werden sollten; oder Patienten mit bekannten Allergien gegen Inhaltsstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF <table border="1" data-bbox="887 857 1385 1966"> <thead> <tr> <th data-bbox="887 857 1150 927">Medikamentenklasse</th> <th data-bbox="1155 857 1385 927">Verbotene Wirkstoffe^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="887 934 1150 1003">Alpha-adrenerge Rezeptor-Antagonisten</td> <td data-bbox="1155 934 1385 1003">Alfuzosin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1010 1150 1043">Analeptika</td> <td data-bbox="1155 1010 1385 1043">Modafinil</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1050 1150 1084">Antibiotika</td> <td data-bbox="1155 1050 1385 1084">Telithromycin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1090 1150 1216">Antikonvulsiva</td> <td data-bbox="1155 1090 1385 1216">Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1223 1150 1256">Antimykotika</td> <td data-bbox="1155 1223 1385 1256">Voriconazol</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1263 1150 1332">Antihistaminika</td> <td data-bbox="1155 1263 1385 1332">Astemizol, Terfenadin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1339 1150 1408">Mittel gegen Mykobakterien</td> <td data-bbox="1155 1339 1385 1408">Rifampin, Rifapentin, Rifabutin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1415 1150 1449">Kalziumkanalblocker</td> <td data-bbox="1155 1415 1385 1449">Bepridil</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1456 1150 1628">Ergotaminderivate</td> <td data-bbox="1155 1456 1385 1628">Ergotamin, Ergonovin, Dihydroergotamin, Methylergonovin, Ergometrin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1635 1150 1760">Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen</td> <td data-bbox="1155 1635 1385 1760">Cisaprid</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1767 1150 1836">Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung</td> <td data-bbox="1155 1767 1385 1836">Johanniskraut, Echinacea</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1843 1150 1935">HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</td> <td data-bbox="1155 1843 1385 1935">Simvastatin, Lovastatin, Cerivastatin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1942 1150 1966">Neuroleptika</td> <td data-bbox="1155 1942 1385 1966">Pimozid</td> </tr> </tbody> </table>	Medikamentenklasse	Verbotene Wirkstoffe ^a	Alpha-adrenerge Rezeptor-Antagonisten	Alfuzosin	Analeptika	Modafinil	Antibiotika	Telithromycin	Antikonvulsiva	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin	Antimykotika	Voriconazol	Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin	Mittel gegen Mykobakterien	Rifampin, Rifapentin, Rifabutin	Kalziumkanalblocker	Bepridil	Ergotaminderivate	Ergotamin, Ergonovin, Dihydroergotamin, Methylergonovin, Ergometrin	Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen	Cisaprid	Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung	Johanniskraut, Echinacea	HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	Simvastatin, Lovastatin, Cerivastatin	Neuroleptika	Pimozid
Medikamentenklasse	Verbotene Wirkstoffe ^a																													
Alpha-adrenerge Rezeptor-Antagonisten	Alfuzosin																													
Analeptika	Modafinil																													
Antibiotika	Telithromycin																													
Antikonvulsiva	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin																													
Antimykotika	Voriconazol																													
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin																													
Mittel gegen Mykobakterien	Rifampin, Rifapentin, Rifabutin																													
Kalziumkanalblocker	Bepridil																													
Ergotaminderivate	Ergotamin, Ergonovin, Dihydroergotamin, Methylergonovin, Ergometrin																													
Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen	Cisaprid																													
Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung	Johanniskraut, Echinacea																													
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	Simvastatin, Lovastatin, Cerivastatin																													
Neuroleptika	Pimozid																													

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Sedativa/Hypnotika</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Midazolam, Triazolam</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Systemische Kortikosteroide mit Ausnahme vom kurzfristigen Gebrauch (≤ 1 Woche) von Prednison als Steroid-Burst</td> <td style="padding: 5px;">Alle Agenten, einschließlich Dexamethason</td> </tr> </table> <p>^a Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 21 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen</p> <p>Gründe für Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interkurrente Erkrankungen, die nach dem Urteil des Prüfarztes einen wesentlichen Einfluss auf die Bewertung des klinischen Zustands hat • Nicht akzeptable Toxizität • Fehlende Wirksamkeit (virologic failure) • Wunsch des Patienten • Non-Compliance des Patienten • Schwangerschaft während der Studie • Abbruch der Studie auf Antrag von Gilead, einer Aufsichtsbehörde oder des Ethikkomitees 	Sedativa/Hypnotika	Midazolam, Triazolam	Systemische Kortikosteroide mit Ausnahme vom kurzfristigen Gebrauch (≤ 1 Woche) von Prednison als Steroid-Burst	Alle Agenten, einschließlich Dexamethason
Sedativa/Hypnotika	Midazolam, Triazolam					
Systemische Kortikosteroide mit Ausnahme vom kurzfristigen Gebrauch (≤ 1 Woche) von Prednison als Steroid-Burst	Alle Agenten, einschließlich Dexamethason					
4	Intervention	<p>Dosis:</p> <p>Teil A: 24-wöchige Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) einmal täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit (morgens)</p> <p>Teil B: 48-wöchige Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) einmal täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit (morgens)</p>				
5	Ziele	<p>Mit dieser Studie soll bei jugendlichen und pädiatrischen mit HIV-1-infizierten Patienten die PK untersucht und die Dosierung von EVG/COBI/FTC/TAF bestätigt, sowie die Sicherheit, Verträglichkeit und antivirale Aktivität evaluiert werden.</p>				
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Teil A:</u></p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung pharmakokinetischer Parameter und Bestätigung der Dosierung von EVG/COBI/FTC/TAF <p><u>Teil B:</u></p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p>				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von EVG/COBI/FTC/TAF zu Woche 24 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von EVG/COBI/FTC/TAF zu Woche 48 • Beurteilung der antiretroviralen Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF zu Woche 48
7	Fallzahlbestimmung	<p>Es wurden historische Daten zu Erwachsenen verwendet.</p> <p>23 Patienten würden 90% Power für EVG AUC_{τ} und 88% Power für TAF AUC_{last} liefern um Expositions-Äquivalenz zwischen Erwachsenen und Kindern zu zeigen. Die Ratios der geometrischen Mittel wurden als 1 angenommen, die intersubjekt Standardabweichung (natürliche log-Skala) von EVG AUC_{τ} und TAF AUC_{last} als 0,34 ng•hr/mL und 0,52 ng•hr/mL, und dass die 2 einseitigen Tests zum alpha-Level von 0,05 durchgeführt wurden, mit Äquivalenz-Grenze von 70% bis 143%.</p>
8	Zuordnungsmethode	<p>Es fand keine Zuordnung zu bestimmten Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Alle Patienten erhielten EVG/COBI/FTC/TAF.</p>
9	Verblindung	<p>Es fand keine Verblindung statt (offen).</p>
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p><u>Kleinste Analyseeinheit:</u> Patient</p>
11	Statistische Methoden	<p><u>Demografie und Baseline Charakteristika:</u></p> <p>Darstellung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stichprobengröße • Mittelwert • Standardabweichung • Median • 1. Quartil • 3. Quartil • Minimum • Maximum <p><u>Dauer der Medikamenten-Einnahme:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein: Deskriptive Beschreibung • Zeit bis zum vorzeitigen Studienabbruch: Kaplan-Meier Analyse • Adhärenz zur Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Wirksamkeitsanalyse:</u></p> <p>Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 24 und Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <400 Kopien/mL zu Woche 24 und Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Veränderung der log₁₀ HIV-1-RNA Kopien/mL von Baseline zu Woche 24 und Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Veränderung CD4-Zellzahl von Baseline zu Woche 24 und Woche 48 • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL und HIV-1-RNA <400 Kopien/mL zu Woche 24 und Woche 48 (Imputationsmethode: Missing=Failure und Missing=Exclude) <p>Analysefenster für Woche 24: Tag 140 bis inklusive Tag 195. Das virologische Outcome wurde definiert durch Virologisches Ansprechen, Virologisches Versagen und fehlende virologische Daten.</p> <p><u>Analyse der PK:</u></p> <p>Der primäre Endpunkt war AUC_{tau} für EVG und AUC_{last} für TAF. Die sekundären Endpunkte waren C_{max}, scheinbares V_z/F für TAF; C_{trough}, C_{max}, scheinbares V_z/F für EVG, AUC_{tau}, C_{max} und C_{trough} für COBI und FTC, außerdem wurden CL/F und V_z/F für Tenofovir, COBI und FTC geschätzt. Es erfolgte eine deskriptive Analyse und für einige Parameter wurden der geometrische Mittelwert, die 95%-KI, der Mittelwerte und die Standardabweichung der log-transformierten Werte dargestellt. Außerdem wurde für AUC_{tau}, C_{max}, C_{trough} eine ANOVA berechnet, die Behandlungsgruppe war der feste Effekt. Für AUC_{last}, AUC_{tau}, C_{max}, C_{trough} wurden 90%-KI für die geometrischen Mittelwertratio mit zwei einseitigen Tests mit einem 0,05 Alpha-Niveau berechnet. Falls das 90%-KI innerhalb der Grenze von 0,70 zu 1,43 lag wurde Äquivalenz angenommen. Zusätzlich wurden die 95%-KI für scheinbares CL/F und V_z/F berechnet und mit der Grenze von 0,60 zu 1,40 der geometrischen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mittelwerte der entsprechenden Parameter verglichen.</p> <p><u>Analyse der Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Todesfälle <p><u>Analyse der Sicherheit – Knochen:</u></p> <p>Deskriptive Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung des Baseline-Wertes der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule • Knochen-Serum-Biomarker (z. B. N-Telopeptide, C-Telopeptide) • Frakturen • Serum-Kreatinin • eGFR bestimmt durch die Schwartz Formel • Proteinurie • Renale Biomarker (z. B. retinolbindendes Protein) <p><u>Fehlende Daten:</u></p> <p>Generell wurde keine Imputation verwendet, falls nicht anders spezifiziert.</p> <p><u>Zwischenanalyse:</u></p> <p>Analyse der Sicherheit, PK und Wirksamkeit zu Woche 4 und Woche 24</p> <p><u>Verwendete Statistik-Programme:</u></p> <p>nQuery Advisor (Version 6.0), R, SAS (Version 9.2), WinNonlin</p> <p><u>Auswertungspopulationen:</u></p> <p><u>All Enrolled Analyse-Set:</u></p> <p>Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen.</p> <p><u>Full-Analysis-Set:</u></p> <p>Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen und zumindest eine Dosis EVG/COBI/FTC/TAF erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Safety-Analyse-Set:</u> Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen)</p> <p><u>DXA Analyse-Set:</u> Hüft-DXA-Analyse-Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Hüft-Knochendichte-Wert zu Baseline haben</p> <p>Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set: Alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-Knochendichte-Wert zu Baseline haben.</p> <p><u>PK Substudien Analyse-Set:</u> Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und für die mindestens eine Konzentrationsbeobachtung eines Analyten (EVG, COBI, FTC, TAF, TDF) vorliegt.</p>
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13	Aufnahme / Rekrutierung	<p>Screening erster Patient: 6. Mai 2013</p> <p>Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 20. April 2016</p> <p>Datenschnitt dieses Interimberichtes: 24 Wochen</p>
<p>a: TREND Statement www.cdc.gov/trendstatement/</p> <p>AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, ALT=Alanin-Aminotransferase, ANOVA=Analysis of Variance, AST=Aspartat-Aminotransferase, AUC=Area Under the Curve, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate), EKG=Elektrokardiogramm, EVG=Elvitegravir, FDA=Food and Drug Administration, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HMG-CoA=3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A, ITT=Intention-to-treat, KI=Konfidenzintervall, KS=Kaposi-Sarkom, PK=Pharmakokinetik, RNA=Ribonukleinsäure, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs</p>		

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

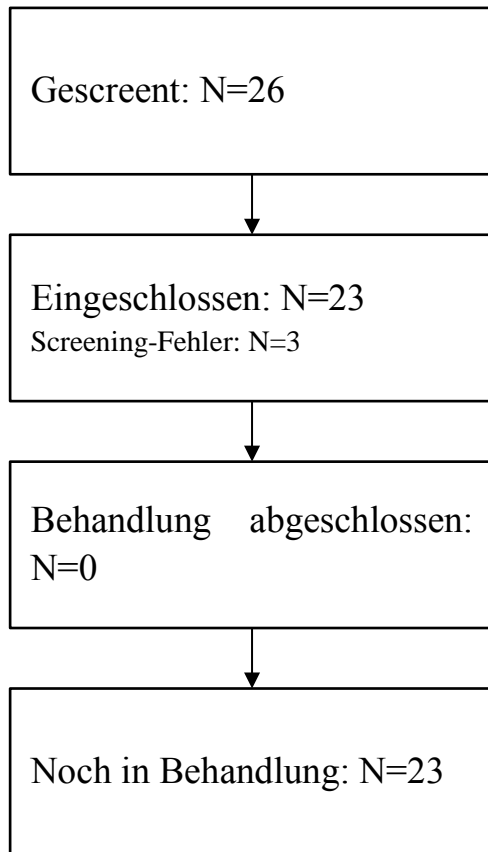


Abbildung 8: Flow-Chart der Studie G292-0106 (Kohorte 2)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-47 (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 nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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 zu 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:
