

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

*Doravirin (Pifeltro®)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

## **Modul 4 A**

*Kombinationstherapie mit anderen antiretroviralen  
Arzneimitteln zur Behandlung von erwachsenen  
Patienten mit HIV-1-Infektion*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                      | Seite     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis.....</b>                                                                                       | <b>1</b>  |
| <b>Tabellenverzeichnis.....</b>                                                                                      | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis.....</b>                                                                                    | <b>12</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                                    | <b>16</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....</b>                                                                     | <b>19</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....                                                                     | 20        |
| 4.2 Methodik.....                                                                                                    | 36        |
| 4.2.1 Fragestellung.....                                                                                             | 36        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....                                           | 37        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung.....                                                                                   | 45        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....                                                               | 46        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....                                                                      | 46        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....                                                                               | 47        |
| 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....                                                                            | 49        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....                                                                  | 49        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....                                                                         | 51        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....                                  | 51        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....                                                      | 51        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....                                                                                           | 55        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....                                                                                   | 56        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....                                                       | 56        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....                                                                                    | 60        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....                                      | 64        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                      | 64        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                          | 64        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....                                                             | 64        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....                                                   | 68        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....                                                             | 71        |
| 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                   | 73        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 74        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....                                                                 | 74        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....                                                                 | 76        |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....                                                    | 77        |
| 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....                                                                                  | 77        |
| 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....                                                                              | 81        |
| 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....                              | 81        |
| 4.3.2 Weitere Unterlagen.....                                                                                        | 81        |
| 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....                                    | 81        |

|                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                  |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.3.2.1.1                                                                                                                                          | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....                                                                    | 82         |
| 4.3.2.1.1.1                                                                                                                                        | Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....                                                                                                  | 82         |
| 4.3.2.1.1.2                                                                                                                                        | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....                                                                                        | 85         |
| 4.3.2.1.1.3                                                                                                                                        | Studien aus der Suche in Studienregistern .....                                                                                                  | 88         |
| 4.3.2.1.1.4                                                                                                                                        | Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                        | 90         |
| 4.3.2.1.2                                                                                                                                          | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....                                                                                        | 91         |
| 4.3.2.1.2.1                                                                                                                                        | Studiendesign und Studienpopulationen .....                                                                                                      | 91         |
| 4.3.2.1.2.2                                                                                                                                        | Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....                                                                                                      | 110        |
| 4.3.2.1.3                                                                                                                                          | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....                                                                                                      | 111        |
| 4.3.2.1.3.1                                                                                                                                        | Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                                                   | 111        |
| 4.3.2.1.3.2                                                                                                                                        | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                                          | 222        |
| 4.3.2.2                                                                                                                                            | Nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                                                  | 224        |
| 4.3.2.2.1                                                                                                                                          | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                           | 224        |
| 4.3.2.2.2                                                                                                                                          | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....                                                                             | 224        |
| 4.3.2.2.3                                                                                                                                          | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                                                                 | 225        |
| 4.3.2.2.3.1                                                                                                                                        | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....                                                                                  | 225        |
| 4.3.2.2.3.2                                                                                                                                        | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                             | 226        |
| 4.3.2.3                                                                                                                                            | Weitere Untersuchungen.....                                                                                                                      | 227        |
| 4.3.2.3.1                                                                                                                                          | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....                                                                              | 227        |
| 4.3.2.3.2                                                                                                                                          | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....                                                                                                | 227        |
| 4.3.2.3.3                                                                                                                                          | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....                                                                                                     | 227        |
| 4.3.2.3.3.1                                                                                                                                        | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....                                                                                                    | 227        |
| 4.3.2.3.3.2                                                                                                                                        | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....                                                                                                | 228        |
| 4.3.2.4                                                                                                                                            | Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....                                                                                     | 228        |
| 4.4                                                                                                                                                | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....                                                                       | 238        |
| 4.4.1                                                                                                                                              | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....                                                                                                 | 238        |
| 4.4.2                                                                                                                                              | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....                                                          | 238        |
| 4.4.3                                                                                                                                              | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....                                                    | 245        |
| 4.5                                                                                                                                                | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....                                                                       | 245        |
| 4.5.1                                                                                                                                              | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....                                                                                            | 245        |
| 4.5.2                                                                                                                                              | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....                                          | 246        |
| 4.5.3                                                                                                                                              | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 246        |
| 4.5.4                                                                                                                                              | Verwendung von Surrogatendpunkten .....                                                                                                          | 246        |
| 4.6                                                                                                                                                | Liste der eingeschlossenen Studien.....                                                                                                          | 247        |
| 4.7                                                                                                                                                | Referenzliste.....                                                                                                                               | 248        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>                                                                      |                                                                                                                                                  | <b>255</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>                                                                                |                                                                                                                                                  | <b>262</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> |                                                                                                                                                  | <b>271</b> |

|                                                                                                             |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b> | <b>272</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>                                       | <b>345</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>                          | <b>418</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Seite</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten .....                                                                    | 23           |
| Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten .....      | 24           |
| Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten .....  | 25           |
| Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten .....                                                                          | 27           |
| Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten .....            | 28           |
| Tabelle 4-6: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten .....        | 29           |
| Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von DOR gegenüber DTG auf Endpunktebene zu Woche 96 .....                                                                                                                                                          | 34           |
| Tabelle 4-8: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten .....                                                                    | 40           |
| Tabelle 4-9: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten .....                                                                          | 41           |
| Tabelle 4-10: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten .....     | 42           |
| Tabelle 4-11: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ..... | 43           |
| Tabelle 4-12: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten .....           | 44           |
| Tabelle 4-13: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten .....       | 45           |
| Tabelle 4-14: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 .....                                                                                                                                         | 58           |
| Tabelle 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                           | 65           |

|                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                       | 68 |
| Tabelle 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten .....          | 72 |
| Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in antiretroviral vorbehandelten Patienten .....                | 72 |
| Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                            | 73 |
| Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                        | 75 |
| Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                   | 76 |
| Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                              | 76 |
| Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                  | 77 |
| Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                            | 77 |
| Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....                                                                                                                                           | 79 |
| Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                               | 79 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                        | 79 |
| Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für adjustierte indirekte Vergleiche .....                                              | 83 |
| Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für adjustierte indirekte Vergleiche ..... | 85 |
| Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten .....         | 89 |
| Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zVT DTG bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten .....                             | 89 |
| Tabelle 4-32: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. der zVT.....                                                                                                               | 90 |
| Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                        | 93 |
| Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                   | 99 |

|                                                                                                                                                  |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen (I) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                      | 102 |
| Tabelle 4-36 Charakterisierung der Studienpopulationen (II) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                      | 103 |
| Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen (I) – RCT mit der zVT für den adjustierten indirekten Vergleich .....                    | 104 |
| Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen (II) – RCT mit der zVT für den adjustierten indirekten Vergleich .....                   | 105 |
| Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT .....                                  | 110 |
| Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....                                                    | 111 |
| Tabelle 4-41: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....               | 112 |
| Tabelle 4-42: Operationalisierung von Mortalität.....                                                                                            | 113 |
| Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT für indirekte Vergleiche .....                                           | 113 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gesamtmortalität zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....               | 115 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtmortalität zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....               | 117 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gesamtmortalität zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r .....                          | 119 |
| Tabelle 4-47: Ergebnisse für Gesamtmortalität zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r .....                          | 120 |
| Tabelle 4-48: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....               | 121 |
| Tabelle 4-49: Operationalisierung von AIDS-definierenden Ereignissen .....                                                                       | 122 |
| Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für AIDS-definierende Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche.....                          | 123 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für AIDS-definierende Ereignisse zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....   | 124 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für AIDS-definierende Ereignisse zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV .....                | 125 |
| Tabelle 4-53: Ergebnisse für AIDS-definierende Ereignisse zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> ..... | 126 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse für AIDS-definierende Ereignisse zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> ..... | 127 |
| Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....               | 128 |
| Tabelle 4-56: Operationalisierung von Virologisches Ansprechen .....                                                                             | 129 |

|                                                                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Virologisches Ansprechen in RCT für indirekte Vergleiche.....                                                                 | 131 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                               | 132 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen zu Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, DOR vs. DTG via EFV.....                                             | 134 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                                        | 136 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                                        | 137 |
| Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                                                  | 138 |
| Tabelle 4-63: Operationalisierung von Virologisches Versagen (PDVF) .....                                                                                                           | 138 |
| Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                                                  | 140 |
| Tabelle 4-65: Operationalisierung der CD4-Zellzahl.....                                                                                                                             | 141 |
| Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CD4-Zellzahl in RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                            | 141 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 48 für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                                                      | 143 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 96 für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                                                      | 145 |
| Tabelle 4-69: Ergebnisse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 48 für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                                                    | 148 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 96 für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                                                    | 150 |
| Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                                                  | 151 |
| Tabelle 4-72: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse.....                                                                                                                  | 152 |
| Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (UE, sowie UE, die zum Therapieabbruch führten und UE nach SOC) in RCT für indirekte Vergleiche ..... | 154 |
| Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (SUE) in RCT für indirekte Vergleiche.....                                                            | 154 |
| Tabelle 4-75: Ergebnisse für UE zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                                                                | 156 |
| Tabelle 4-76: Ergebnisse für UE zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                                                                | 158 |
| Tabelle 4-77: Ergebnisse für UE zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                                                              | 160 |



|                                                                                                                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-78: Ergebnisse für UE zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                                                           | 161 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse für SUE zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                                                            | 162 |
| Tabelle 4-80: Ergebnisse für SUE zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                                                            | 164 |
| Tabelle 4-81: Ergebnisse für SUE zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                                                          | 166 |
| Tabelle 4-82: Ergebnisse für SUE zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                                                          | 167 |
| Tabelle 4-83: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                           | 168 |
| Tabelle 4-84: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                           | 170 |
| Tabelle 4-85: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                         | 172 |
| Tabelle 4-86: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                         | 173 |
| Tabelle 4-87: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                           | 174 |
| Tabelle 4-88: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                           | 176 |
| Tabelle 4-89: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                         | 178 |
| Tabelle 4-90: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                         | 179 |
| Tabelle 4-91: Ergebnisse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                              | 180 |
| Tabelle 4-92: Ergebnisse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                              | 182 |
| Tabelle 4-93: Ergebnisse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                            | 184 |
| Tabelle 4-94: Ergebnisse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                            | 185 |
| Tabelle 4-95: Ergebnisse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> ..... | 186 |
| Tabelle 4-96: Ergebnisse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> ..... | 188 |

|                                                                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-97: Ergebnisse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                                 | 190 |
| Tabelle 4-98: Ergebnisse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                                 | 191 |
| Tabelle 4-99: Ergebnisse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                                                    | 192 |
| Tabelle 4-100: Ergebnisse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                                                   | 194 |
| Tabelle 4-101: Ergebnisse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                                                 | 196 |
| Tabelle 4-102: Ergebnisse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                                                 | 197 |
| Tabelle 4-103: Ergebnisse für Herzerkrankungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                                                                          | 198 |
| Tabelle 4-104: Ergebnisse für Herzerkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                                                                          | 200 |
| Tabelle 4-105: Ergebnisse für Herzerkrankungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                                                                        | 202 |
| Tabelle 4-106: Ergebnisse für Herzerkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                                                                        | 203 |
| Tabelle 4-107: Ergebnisse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                                                     | 204 |
| Tabelle 4-108: Ergebnisse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....                                                     | 206 |
| Tabelle 4-109: Ergebnisse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                                                   | 208 |
| Tabelle 4-110: Ergebnisse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> .....                                                   | 209 |
| Tabelle 4-111: Ergebnisse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....   | 210 |
| Tabelle 4-112: Ergebnisse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV <sup>a</sup> .....   | 212 |
| Tabelle 4-113: Ergebnisse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> ..... | 214 |
| Tabelle 4-114: Ergebnisse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r <sup>a</sup> ..... | 215 |

|                                                                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-115: Häufige UE (MedDRA PT, bei $\geq 10$ % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 48, Studie 007 <sup>a</sup> .....                                                               | 216 |
| Tabelle 4-116: Häufige UE (MedDRA PT, bei $\geq 10$ % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 96, Studie 007 <sup>a</sup> .....                                                               | 216 |
| Tabelle 4-117: Häufige UE (MedDRA PT, bei $\geq 10$ % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 48, Studie 021 <sup>a</sup> .....                                                               | 217 |
| Tabelle 4-118: Häufige UE (MedDRA PT, bei $\geq 10$ % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 96, Studie 021 <sup>a</sup> .....                                                               | 218 |
| Tabelle 4-119: Häufige UE (MedDRA PT, bei $\geq 0$ % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 48, Studie 018 <sup>a</sup> .....                                                                | 218 |
| Tabelle 4-120: Häufige UE (MedDRA PT, bei $\geq 10$ % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 96, Studie 018 <sup>a</sup> .....                                                               | 219 |
| Tabelle 4-121: Häufige UE (MedDRA PT, bei $\geq 10$ % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 96, Studie SPRING-1 <sup>a</sup> .....                                                          | 219 |
| Tabelle 4-122: Häufige UE (MedDRA PT, bei $\geq 10$ % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 96, Studie SINGLE <sup>a</sup> .....                                                            | 220 |
| Tabelle 4-123: Häufige UE (MedDRA PT, bei $\geq 10$ % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 48, Studie FLAMINGO <sup>a</sup> .....                                                          | 221 |
| Tabelle 4-124: Häufige UE (MedDRA PT, bei $\geq 10$ % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 96, Studie FLAMINGO <sup>a</sup> .....                                                          | 221 |
| Tabelle 4-125: Begründung für den Verzicht auf Subgruppenanalysen pro Endpunkt .....                                                                                                                               | 223 |
| Tabelle 4-126: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....                                                                                                  | 225 |
| Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....                                                                                                                                                        | 225 |
| Tabelle 4-128: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                                                             | 226 |
| Tabelle 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....                                                                                                                               | 228 |
| Tabelle 4-130: Ergebnisse zum Zusatznutzen von DOR gegenüber DTG, jeweils in Kombination mit zwei NRTI, auf Endpunktebene zu Woche 96 .....                                                                        | 240 |
| Tabelle 4-131: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....                                                                         | 245 |
| Tabelle 4-132: Liste der eingeschlossenen Studien .....                                                                                                                                                            | 248 |
| Tabelle 4-133: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT Dolutegravir in antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ..... | 271 |
| Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 007 .....                                                                                                                                           | 345 |
| Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 021 .....                                                                                                                                           | 364 |
| Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 018 .....                                                                                                                                           | 383 |
| Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRING-1 .....                                                                                                                                      | 399 |
| Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SINGLE .....                                                                                                                                        | 405 |

|                                                                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FLAMINGO .....                                 | 412 |
| Tabelle 4-140 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten<br>für Studie 007 .....      | 419 |
| Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten<br>für Studie 021 .....      | 425 |
| Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten<br>für Studie 018 .....      | 432 |
| Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten<br>für Studie SPRING-1 ..... | 439 |
| Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten<br>für Studie SINGLE.....    | 447 |
| Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten<br>für Studie FLAMINGO ..... | 454 |

**Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                                       | <b>Seite</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation [Eigene Darstellung] .....                                                                                                   | 58           |
| Abbildung 2: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG, Brückenkomparator EFV oder DRV/r, jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie bestehend aus zwei NRTIs .....                                                       | 62           |
| Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten .....     | 70           |
| Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei antiretroviral vorbehandelten Patienten .....           | 71           |
| Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....                                                                                                 | 80           |
| Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel DOR bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ..... | 87           |
| Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT DTG bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten .....                         | 88           |
| Abbildung 8: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG, Brückenkomparator EFV oder DRV/r, jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie, bestehend aus zwei NRTI .....                                                       | 112          |
| Abbildung 9: Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV...                                                                                                                                    | 116          |
| Abbildung 10: Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV.                                                                                                                                     | 116          |
| Abbildung 11: Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV.                                                                                                                                     | 118          |
| Abbildung 12: Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV.                                                                                                                                     | 118          |
| Abbildung 13: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG, Brückenkomparator EFV, jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie, bestehend aus zwei NRTI .....                                                                 | 121          |
| Abbildung 14: Meta-Analyse für AIDS-definierende Ereignisse aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV.....                                                                                                                     | 126          |
| Abbildung 15: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG, Brückenkomparator EFV oder DRV/r, jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie, bestehend aus zwei NRTI .....                                                      | 128          |
| Abbildung 16: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV .....                                                                                                                        | 133          |
| Abbildung 17: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV .....                                                                                                                        | 133          |
| Abbildung 18: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV .....                                                                                                                        | 135          |
| Abbildung 19: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV .....                                                                                                                        | 135          |

|                                                                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 20: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG, Brückenkomparator EFV oder DRV/r, jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie, bestehend aus zwei NRTI ..... | 138 |
| Abbildung 21: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG, Brückenkomparator EFV oder DRV/r, jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie, bestehend aus zwei NRTI ..... | 140 |
| Abbildung 22: Meta-Analyse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV .....                                                                               | 144 |
| Abbildung 23: Meta-Analyse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV .....                                                                               | 146 |
| Abbildung 24: Meta-Analyse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV .....                                                                               | 147 |
| Abbildung 25: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG, Brückenkomparator EFV oder DRV/r, jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie, bestehend aus zwei NRTI ..... | 151 |
| Abbildung 26: Meta-Analyse für UE aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV .....                                                                                         | 157 |
| Abbildung 27: Meta-Analyse für UE aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV .....                                                                                         | 157 |
| Abbildung 28: Meta-Analyse für UE aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV .....                                                                                         | 159 |
| Abbildung 29: Meta-Analyse für UE aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV .....                                                                                         | 159 |
| Abbildung 30: Meta-Analyse für SUE aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV .....                                                                                        | 163 |
| Abbildung 31: Meta-Analyse für SUE aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV .....                                                                                        | 163 |
| Abbildung 32: Meta-Analyse für SUE aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV .....                                                                                        | 165 |
| Abbildung 33: Meta-Analyse für SUE aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV .....                                                                                        | 165 |
| Abbildung 34: Meta-Analyse für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV .....                                                       | 169 |
| Abbildung 35: Meta-Analyse für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV .....                                                       | 169 |
| Abbildung 36: Meta-Analyse für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV .....                                                       | 171 |
| Abbildung 37: Meta-Analyse für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV .....                                                       | 171 |
| Abbildung 38: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV .....                                                       | 175 |
| Abbildung 39: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV .....                                                       | 175 |
| Abbildung 40: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV .....                                                       | 177 |
| Abbildung 41: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV .....                                                       | 177 |
| Abbildung 42: Meta-Analyse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV .....                                                          | 181 |
| Abbildung 43: Meta-Analyse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV .....                                                          | 181 |
| Abbildung 44: Meta-Analyse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV .....                                                          | 183 |

|                                                                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 45: Meta-Analyse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV .....                                                                      | 183 |
| Abbildung 46: Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV .....                                         | 187 |
| Abbildung 47: Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV .....                                         | 187 |
| Abbildung 48: Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV .....                                         | 189 |
| Abbildung 49: Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV .....                                         | 189 |
| Abbildung 50: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV .....                                                          | 193 |
| Abbildung 51: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV .....                                                          | 193 |
| Abbildung 52: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV .....                                                          | 195 |
| Abbildung 53: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV .....                                                          | 195 |
| Abbildung 54: Meta-Analyse für Herzerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV .....                                                                                 | 199 |
| Abbildung 55: Meta-Analyse für Herzerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV .....                                                                                 | 199 |
| Abbildung 56: Meta-Analyse für Herzerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV .....                                                                                 | 201 |
| Abbildung 57: Meta-Analyse für Herzerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV .....                                                                                 | 201 |
| Abbildung 58: Meta-Analyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV .....                                                            | 205 |
| Abbildung 59: Meta-Analyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV .....                                                            | 205 |
| Abbildung 60: Meta-Analyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV .....                                                            | 207 |
| Abbildung 61: Meta-Analyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV .....                                                            | 207 |
| Abbildung 62: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV, Peto-OR ..... | 211 |
| Abbildung 63: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV, Peto-OR ..... | 211 |

|                                                                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 64: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV ..... | 213 |
| Abbildung 65: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV ..... | 213 |
| Abbildung 66: Patientenfluss in der Studie 007 .....                                                                                                                | 363 |
| Abbildung 67: Patientenfluss in der Studie 021 .....                                                                                                                | 382 |
| Abbildung 68: Patientenfluss in der Studie 018 .....                                                                                                                | 398 |
| Abbildung 69: Patientenfluss in der Studie SPRING-1 .....                                                                                                           | 404 |
| Abbildung 70: Patientenfluss in der Studie SINGLE .....                                                                                                             | 411 |
| Abbildung 71: Patientenfluss in der Studie FLAMINGO .....                                                                                                           | 417 |



**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                   |
|------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 3TC              | Lamivudin                                                          |
| ABC              | Abacavir                                                           |
| AIDS             | Acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom) |
| ALT              | Alaninaminotransferase                                             |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                            |
| ARD              | Absolute Risikoreduktion                                           |
| ART              | Antiretrovirale Therapie                                           |
| ASAT             | all-subjects-as-treated                                            |
| CD4/8            | Cluster of differentiation 4/8                                     |
| CDC              | Centers for Disease Control and Prevention                         |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials                         |
| CYP              | Cytochrom P450                                                     |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation                  |
| DNA              | Desoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)                    |
| DOR              | Doravirin                                                          |
| DRV/r            | Darunavir geboostert durch Ritonavir                               |
| DTG              | Dolutegravir                                                       |
| EFV              | Efavirenz                                                          |
| EG               | Europäische Gemeinschaft                                           |
| EKG              | Elektrokardiogramm                                                 |
| EMA              | European Medicines Agency                                          |
| FAS              | Full Analysis Set                                                  |
| FDA              | Food and Drug Administration                                       |
| FDC              | Fixdosiskombination                                                |
| FTC              | Emtricitabin                                                       |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                        |
| HBV              | Hepatitis B-Virus                                                  |
| HDL              | High-density lipoprotein                                           |
| HIV-1            | Humanes Immundefizienzvirus Typ 1                                  |
| ICTRP            | International Clinical Trials Registry Platform                    |

|         |                                                                                                                 |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INI     | Integrase-Inhibitor                                                                                             |
| IQWiG   | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                                |
| ITT(-E) | Intention to treat (exposed)                                                                                    |
| k. A.   | Keine Angabe                                                                                                    |
| KI      | Konfidenzintervall                                                                                              |
| LDL     | low-density lipoprotein                                                                                         |
| MedDRA  | Medical Dictionary for Regulatory Activities                                                                    |
| MSDF    | Missing, Switch or Discontinuation = Failure-Algorithmus                                                        |
| MTC     | Mixed Treatment Comparison                                                                                      |
| MW      | Mittelwert                                                                                                      |
| MWD     | Mittelwertdifferenz                                                                                             |
| NNRTI   | Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor                                                           |
| NRTI    | Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor                                                              |
| OR      | Odds Ratio                                                                                                      |
| PDVF    | Protocol defined virologic failure (virologisches Versagen)                                                     |
| PI      | Protease-Inhibitor                                                                                              |
| piT     | Patientenindividuellen Therapie                                                                                 |
| PT      | Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung der MedDRA)                                                              |
| QD      | Quaque die (einmal täglich)                                                                                     |
| RCT     | Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)                                                |
| RNA     | Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)                                                                             |
| RR      | Relatives Risiko                                                                                                |
| RTV     | Ritonavir                                                                                                       |
| SDM     | Symptom Distress Module                                                                                         |
| SGB     | Sozialgesetzbuch                                                                                                |
| SOC     | System Organ Class (Systemorganklasse der MedDRA)                                                               |
| STE     | Surrogate Threshold Effects                                                                                     |
| STROBE  | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology                                            |
| SUE     | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                                                                          |
| TAF     | Tenofoviralfenamid                                                                                              |
| TDF     | Tenofovirdisoproxil (fumarat)<br>(300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend<br>245 mg Tenofovirdisoproxil) |

|       |                                                                 |
|-------|-----------------------------------------------------------------|
| TLOVR | Time to Loss of Virologic Response                              |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| UE    | Unerwünschtes Ereignis                                          |
| UK    | United Kingdom                                                  |
| USA   | United States of America                                        |
| WHO   | World Health Organization                                       |
| WPAI  | Work Productivity and Activity Impairment                       |
| zbAM  | Zu bewertendes Arzneimittel                                     |
| zVT   | Zweckmäßige Vergleichstherapie                                  |

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Doravirin (DOR) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) assoziiert sind.

Basierend auf der Fachinformation von Pifeltro® und dem Ergebnis des Beratungsgesprächs beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 11.01.2018 folgend, wird der medizinische Zusatznutzen für antiretroviral nicht vorbehandelte (therapienaive) und antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Patienten getrennt gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt und abgeleitet.

Folgende zweckmäßige Vergleichstherapien wurden vom G-BA für die beiden Teilpopulationen festgelegt:

- **Für antiretroviral nicht vorbehandelte (therapienaive) erwachsene Patienten:**

Rilpivirin (RPV) bzw. Dolutegravir (DTG) jeweils in Kombination mit zwei Nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI; Tenofoviridisoproxil oder -alafenamid [TDF<sup>1</sup> oder TAF] plus Emtricitabin [FTC] oder Abacavir [ABC] plus Lamivudin [3TC])

RPV ist gemäß Fachinformation nur für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA)-Kopien/ml zugelassen (1). Diese Population deckt nur einen Teil der Zulassung für DOR ab, das unabhängig von der Viruslast eingesetzt werden kann (2, 3). Auch DTG kann gemäß Fachinformation unabhängig von der Viruslast eingesetzt werden (4). Aus diesem Grund wird für die vorliegende Nutzenbewertung DTG in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC) als zVT gewählt.

- **Für antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) erwachsene Patienten:**

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

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens für Pifeltro® erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener

---

<sup>1</sup> 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil

Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UE) anhand von randomisierten kontrollierten Studien (RCT).

## **Datenquellen**

### ***Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten***

Für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten liegen keine direkt vergleichenden Studien zu DOR gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vor. Um die Fragestellung zu beantworten, wurden adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt (5). Aufgrund der vorliegenden klinischen Evidenz sowohl für DOR als auch für DTG ist dies sowohl über Efavirenz (EFV) als auch über Darunavir geboostert durch Ritonavir (DRV/r) als Brückenkompator möglich und wurde je nach Verfügbarkeit der Daten zur zVT auf Endpunktebene mit beiden Brückenkompatoren durchgeführt. Unter der Annahme, dass der Einfluss unterschiedlicher Sockeltherapien (jeweils bestehend aus zwei NRTI) zu vernachlässigen ist, wurden sowohl für die Studien 007 (DOR + FTC/TDF vs. EFV + FTC/TDF) und 021 (DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF) als auch für die Studien SINGLE (DTG + ABC/3TC vs. EFV/FTC/TDF) und SPRING-1 (DTG vs. EFV jeweils + ABC/3TC oder FTC/TDF) Meta-Analysen berechnet. Diese Ergebnisse wurden jeweils für den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator EFV herangezogen. Für den adjustierten indirekten Vergleich von DOR vs. DTG über den Brückenkompator DRV/r wurden die Studien 018 (DOR vs. DRV/r jeweils + ABC/3TC oder FTC/TDF) und FLAMINGO (DTG vs. DRV/r jeweils + ABC/3TC oder FTC/TDF) verwendet. Diese sechs in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien waren internationale RCT bei erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion ohne antiretrovirale Vorbehandlung mit Ausgangsviruslast  $\geq 1.000$  Kopien/ml. Insgesamt waren die Studien ähnlich im Studiendesign, dem Patientenkollektiv und der Fragestellung. Es werden die Ergebnisse sowohl für Woche 48 als auch für Woche 96 dargestellt, zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden jedoch primär die Ergebnisse zu Woche 96. Da HIV-1 eine chronische Erkrankung ist, welche eine lebenslange Therapie erfordert, ist der späteste Zeitpunkt der relevantere.

### ***Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten***

In der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche konnte keine Studie identifiziert werden, die den Anforderungen der vorliegenden Nutzenbewertung genügt.

Dennoch umfasst das umfangreiche klinische Studienprogramm zu DOR auch Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, die die Wirksamkeit und Sicherheit von DOR auch bei diesem Patientenkollektiv bestätigen.

Die Studie 024 ist eine multizentrische, offene, randomisierte Phase III-Studie an erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion mit einer stabilen patientenindividuellen antiretroviralen Vorbehandlung, deren Viruslast zu Studienbeginn länger als 6 Monate unter der Nachweisgrenze supprimiert war. Untersucht wurde die Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF im Vergleich zur Weiterführung der patientenindividuellen Therapie (piT). Die Dauer der Studie betrug 48 Wochen, wobei Patienten aus dem Vergleichsarm nach 24 Wochen auf DOR/3TC/TDF umgestellt wurden.

Da aufgrund dieses Studiendesigns ein randomisierter Vergleich zwischen DOR und dem Vergleichsarm nur bis Woche 24 möglich ist, bleibt die Studie gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien zur Studiendauer in der Informationsbeschaffung (siehe Tabelle 4-9) für die vorliegende Nutzenbewertung unberücksichtigt.

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

#### ***Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten***

Um die benannte Fragestellung zu untersuchen, wurden eine systematische bibliografische Literaturrecherche und eine Studienregistersuche für antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion durchgeführt.

Dabei wurde zuerst nach Studien gesucht, die als Prüfintervention DOR einmal täglich 100 mg mit der gewählten zVT DTG einmal täglich 50 mg DTG in Kombination mit 200 mg FTC, 245 mg TDF oder 200 mg FTC, 25 mg TAF oder 600 mg ABC, 300 mg 3TC vergleichen. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für direkte Vergleiche sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst. Konnten keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden, wurde zusätzlich sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT jeweils eine Suche nach relevanten Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich durchgeführt (siehe Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3).

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              | <b>Einschlusskriterien (E)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Ausschlusskriterien (A)</b>                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Patientenpopulation          | Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter 18 Jahren</li> <li>• HIV-1-negative Patienten</li> <li>• Antiretroviral vorbehandelte Patienten</li> </ul> |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Prüfintervention             | Einmal täglich 100 mg DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Intervention</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>                     |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Vergleichsintervention       | Einmal täglich 50 mg DTG in Kombination mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg FTC, 300 mg TDF<sup>a</sup></li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg FTC, 25 mg TAF</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• 600 mg ABC, 300 mg 3TC</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Vergleichstherapie</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>               |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Patientenrelevante Endpunkte | Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>                                                                     | Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten                                                                                                                  |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Studiendauer                 | ≥ 48 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                                                        | < 48 Wochen                                                                                                                                                         |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Studientyp                   | Randomisierte kontrollierte Studien                                                                                                                                                                                                                                                                | Alle anderen Studientypen                                                                                                                                           |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Publikationstyp              | Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar                                                                                                                                                                                                           | Alle anderen Publikationstypen <sup>b</sup>                                                                                                                         |
| <p>a: 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil</p> <p>b: Auch Studienregistereinträge, die über die Literaturrecherche gefunden werden, werden ausgeschlossen, sofern sie ebenso in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).</p> |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                     |



Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              | <b>Einschlusskriterien (E)</b>                                                                                                                                                                                                 | <b>Ausschlusskriterien (A)</b>                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Patientenpopulation          | Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter 18 Jahren</li> <li>• HIV-1-negative Patienten</li> <li>• Antiretroviral vorbehandelte Patienten</li> </ul> |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Prüfintervention             | Einmal täglich 100 mg DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Intervention</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>                     |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Vergleichsintervention       | Jegliche Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                    | Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung                                                                                                        |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Patientenrelevante Endpunkte | Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul> | Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten                                                                                                                  |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Studiendauer                 | ≥ 48 Wochen                                                                                                                                                                                                                    | < 48 Wochen                                                                                                                                                         |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Studientyp                   | Randomisierte kontrollierte Studien                                                                                                                                                                                            | Alle anderen Studientypen                                                                                                                                           |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Publikationstyp              | Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar                                                                                                                                       | Alle anderen Publikationstypen <sup>a</sup>                                                                                                                         |
| <p>a: Auch Studienregistereinträge, die über die Literaturrecherche gefunden werden, werden ausgeschlossen, sofern sie ebenso in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.</p> |                              |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                     |

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

|   |                              | <b>Einschlusskriterien (E)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Ausschlusskriterien (A)</b>                                                                                                                                      |
|---|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Patientenpopulation          | Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter 18 Jahren</li> <li>• HIV-1-negative Patienten</li> <li>• Antiretroviral vorbehandelte Patienten</li> </ul> |
| 2 | Prüfintervention             | Einmal täglich 50 mg DTG in Kombination mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg FTC, 300 mg TDF<sup>a</sup></li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg FTC, 25 mg TAF</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• 600 mg ABC, 300 mg 3TC</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Intervention</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>                     |
| 3 | Vergleichsintervention       | Brückenkomparator der dem Komparator aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Vergleichstherapie</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>               |
| 4 | Patientenrelevante Endpunkte | Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>                                                                     | Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten                                                                                                                  |
| 5 | Studiendauer                 | ≥ 48 Wochen <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                           | < 48 Wochen <sup>c</sup>                                                                                                                                            |
| 6 | Studientyp                   | Randomisierte kontrollierte Studien                                                                                                                                                                                                                                                                | Alle anderen Studientypen                                                                                                                                           |
| 7 | Publikationstyp              | Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar                                                                                                                                                                                                           | Alle anderen Publikationstypen <sup>b</sup>                                                                                                                         |

a: 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil

b: Es müssen außerdem Ergebnisse zu einem Zeitraum berichtet werden, der mit dem in den Studien zum zu bewertenden Arzneimittel berichteten Zeitraum vergleichbar ist.

c: Auch Studienregistereinträge, die über die Literaturrecherche gefunden werden, werden ausgeschlossen, sofern sie ebenso in der Studienregistersuche identifiziert werden.

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralaftamid; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat).

***Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten***

Um die benannte Fragestellung zu untersuchen, wurden eine systematische bibliografische Literaturrecherche und eine Studienregistersuche für antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für direkte Vergleiche sind in Tabelle 4-4 zusammengefasst. Konnten keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden, wurde zusätzlich sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT jeweils eine Suche nach relevanten Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich durchgeführt (siehe Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6).

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten

|                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                              | <b>Einschlusskriterien (E)</b>                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Ausschlusskriterien (A)</b>                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Patientenpopulation          | Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter 18 Jahren</li> <li>• HIV-1-negative Patienten</li> <li>• Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</li> </ul> |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Prüfintervention             | Einmal täglich 100 mg DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Intervention</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>                           |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Vergleichsintervention       | 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. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Vergleichstherapie</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>                     |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Patientenrelevante Endpunkte | Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>                                                             | Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten                                                                                                                        |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Studiendauer                 | ≥ 48 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                                                | < 48 Wochen                                                                                                                                                               |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Studientyp                   | Randomisierte kontrollierte Studien                                                                                                                                                                                                                                                        | Alle anderen Studientypen                                                                                                                                                 |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Publikationstyp              | Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar                                                                                                                                                                                                   | Alle anderen Publikationstypen <sup>a</sup>                                                                                                                               |
| <p>a: Auch Studienregistereinträge, die über die Literaturrecherche gefunden werden, werden ausgeschlossen, sofern sie ebenso in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>DOR: Doravirin; HIV: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.</p> |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                           |

Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten

|                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                              | <b>Einschlusskriterien (E)</b>                                                                                                                                                                                                 | <b>Ausschlusskriterien (A)</b>                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Patientenpopulation          | Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter 18 Jahren</li> <li>• HIV-1-negative Patienten</li> <li>• Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</li> </ul> |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Prüfintervention             | Einmal täglich 100 mg DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Intervention</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>                           |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Vergleichsintervention       | Jegliche Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                    | Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung                                                                                                              |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Patientenrelevante Endpunkte | Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul> | Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten                                                                                                                        |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Studiendauer                 | ≥ 48 Wochen                                                                                                                                                                                                                    | < 48 Wochen                                                                                                                                                               |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Studientyp                   | Randomisierte kontrollierte Studien                                                                                                                                                                                            | Alle anderen Studientypen                                                                                                                                                 |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Publikationstyp              | Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar                                                                                                                                       | Alle anderen Publikationstypen <sup>a</sup>                                                                                                                               |
| <p>a: Auch Studienregistereinträge, die über die Literaturrecherche gefunden werden, werden ausgeschlossen, sofern sie ebenso in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>DOR: Doravirin; HIV: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.</p> |                              |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                           |

Tabelle 4-6: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten

|   |                              | <b>Einschlusskriterien (E)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Ausschlusskriterien (A)</b>                                                                                                                                            |
|---|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Patientenpopulation          | Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter 18 Jahren</li> <li>• HIV-1-negative Patienten</li> <li>• Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</li> </ul> |
| 2 | Prüfintervention             | Einmal täglich 50 mg DTG in Kombination mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg FTC, 300 mg TDF<sup>a</sup></li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg FTC, 25 mg TAF</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• 600 mg ABC, 300 mg 3TC</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Intervention</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>                           |
| 3 | Vergleichsintervention       | Brückenkomparator der dem Komparator aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Vergleichstherapie</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>                     |
| 4 | Patientenrelevante Endpunkte | Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>                                                                     | Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten                                                                                                                        |
| 5 | Studiendauer                 | ≥ 48 Wochen <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                           | < 48 Wochen <sup>b</sup>                                                                                                                                                  |
| 6 | Studientyp                   | Randomisierte kontrollierte Studien                                                                                                                                                                                                                                                                | Alle anderen Studientypen                                                                                                                                                 |
| 7 | Publikationstyp              | Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar                                                                                                                                                                                                           | Alle anderen Publikationstypen <sup>c</sup>                                                                                                                               |

a: 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil

b: Es müssen außerdem Ergebnisse zu einem Zeitraum berichtet werden, der mit dem in den Studien zum zu bewertenden Arzneimittel berichteten Zeitraum vergleichbar ist.

c: Auch Studienregistereinträge, die über die Literaturrecherche gefunden werden, werden ausgeschlossen, sofern sie ebenso in der Studienregistersuche identifiziert werden.

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat).

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte inkl. Analysepläne und/oder Studienprotokolle bzw. veröffentlichte Nutzenbewertungen und Publikationen. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte ist dem Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Bewertung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien folgt den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) und ist in Anhang 4-E dargestellt.

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

### ***Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten***

Die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 007, 021, 018, SPRING-1, SINGLE und FLAMINGO waren internationale RCT bei erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion ohne antiretrovirale Vorbehandlung mit Ausgangsviruslast  $\geq 1.000$  Kopien/ml. Für den adjustierten indirekten Vergleich von DOR vs. DTG über den Brückenkomparator EFV, jeweils in Kombination mit zwei NRTI, wurden die Studien 007 (DOR vs. EFV), 021 (DOR vs. EFV), SINGLE (DTG vs. EFV) und SPRING-1 (DTG vs. EFV) verwendet. Unter der Annahme, dass der Einfluss unterschiedlicher Sockeltherapien (jeweils bestehend aus zwei NRTI) zu vernachlässigen ist, wurden sowohl für die Studien 007 und 021 mit DOR gegenüber EFV als auch für die Studien SINGLE und SPRING-1 mit DTG gegenüber EFV Meta-Analysen berechnet. Diese Ergebnisse wurden jeweils für den indirekten Vergleich über den Brückenkomparator EFV herangezogen. Für den adjustierten indirekten Vergleich von DOR vs. DTG über den Brückenkomparator DRV/r, jeweils in Kombination mit zwei NRTI, wurden die Studien 018 (DOR vs. DRV/r) und FLAMINGO (DTG vs. DRV/r) verwendet.

Insgesamt waren die genannten Studien ähnlich im Studiendesign, dem Patientenkollektiv und der Fragestellung. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den in Abschnitt 4.3.2.1.3 dargestellten Endpunkten für Woche 96 zusammengefasst, da dies der relevante Zeitpunkt für die Ableitung des Zusatznutzens ist. Weitere Beschreibungen des Studiendesigns und der Studienpopulation befindet sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

### ***Mortalität***

In den untersuchten Studien traten 5 Todesfälle auf: 2 (0,5 %) unter EFV in der Studie 021, 2 (0,5 %) unter EFV in der Studie SINGLE und 1 (2,0 %) unter DTG in der Studie SPRING-1.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG via EFV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens: RR [95 %-KI]: 0,50 [0,03; 8,96],  $p = 0,639$ .

In der Studie 018 traten 3 Todesfälle (0,8 %) in der DOR-Gruppe und 1 Todesfall (0,3 %) in der DRV/r-Gruppe. In der Studie FLAMINGO trat insgesamt 1 Todesfall (0,4 %) in der DTG-Gruppe auf.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG via DRV/r zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens: Peto-OR [95 %-KI]: 0,37 [0,00; 29,54],  $p = 0,655$ .

In der Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich somit kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von DOR gegenüber DTG.

### *Morbidität*

Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität wird anhand der Endpunkte erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS)-definierende Ereignisse, Virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl bewertet.

#### AIDS-definierende Ereignisse

In der Studie 021 trat unter DOR bei keinem Patienten ein AIDS-definierendes Ereignis auf, im EFV-Arm betraf dies 2 Patienten (0,55 %). In der Studie SINGLE wurden jeweils 5 Patienten (1,2 %) mit AIDS-definierenden Ereignissen in beiden Behandlungsarmen berichtet. In der Studie SPRING-1 wurden bei insgesamt 1 Patient (2,0 %) in der DTG-Gruppe AIDS-definierende Ereignisse dokumentiert.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG via EFV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse: RR [95 %]: 0,11 [0,01; 2,27],  $p = 0,154$ .

In der Studie der 018 wurden kein bzw. 6 (1,6%) Patienten im EFV bzw. DRV/r-Arm mit AIDS-definierenden Ereignissen dokumentiert. Für AIDS-definierende Ereignisse wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

#### Virologisches Ansprechen

In der Studie 007 erreichten 82 Patienten (75,9 %) in der DOR-Gruppe und 82 Patienten (75,9 %) in der EFV-Gruppe ein virologisches Ansprechen, in der Studie 021 waren dies 282 Patienten (77,5 %) in der DOR-Gruppe und 268 Patienten (73,6 %) in der EFV-Gruppe. In der Studie SINGLE erreichten 319 Patienten (77,1 %) in der DTG-Gruppe und 293 Patienten (69,9 %) in der EFV-Gruppe ein virologisches Ansprechen, in der Studie SPRING-1 waren dies 45 Patienten (88,2 %) in der DTG-Gruppe und 36 Patienten (72,0 %) in der EFV-Gruppe.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG via EFV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das virologische Ansprechen: RR [95 %-KI]: 0,93 [0,84; 1,04],  $p = 0,190$ .

In der Studie 018 erreichten 277 Patienten (73,1 %) in der DOR-Gruppe und 248 Patienten (66,0 %) in der DRV/r-Gruppe ein virologisches Ansprechen. In der Studie FLAMINGO erreichten 194 Patienten (80,2 %) in der DTG-Gruppe und 164 Patienten (67,8 %) in der DRV/r-Gruppe ein virologisches Ansprechen.



Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG via DRV/r zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Virologische Ansprechen: RR [95 %-KI]: 0,94 [0,81; 1,08],  $p = 0,371$ .

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierungen des Endpunktes Virologisches Versagen in den Studien wurde für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich zwischen DOR und DTG durchgeführt (siehe Tabelle 4-63 in Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4).

#### CD4-Zellzahl

In der Studie 007 wurde ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/ $\mu$ l) im Vergleich zum Ausgangswert um 259,2 im DOR-Arm bzw. 263,6 im EFV-Arm beobachtet. In der Studie 021 wurde ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/ $\mu$ l) im Vergleich zum Ausgangswert um 237,7 im DOR-Arm bzw. 223,0 im EFV-Arm beobachtet. Es liegen keine Angaben zur mittleren Änderung der CD4-Zellzahl in den Studien SPRING-1 und SINGLE vor.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts CD4-Zellzahl: MWD [95 %-KI]: -30,67 [-70,97; 9,63],  $p = 0,136$ .

In der Studie 018 wurde bis Woche 96 ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/ $\mu$ l) ab Baseline um 224,1 im DOR-Arm bzw. 206,7 im DRV/r-Arm beobachtet. Zur Studie FLAMINGO wurden keine geeigneten Daten identifiziert, sodass kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

Für keinen der hier betrachteten Endpunkte konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG festgestellt werden. In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von DOR gegenüber DTG für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte.

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Bei Betrachtung der UE ergeben sich die folgenden statistisch signifikanten Unterschiede im adjustierten indirekten Vergleich:

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

In der Studie 007 wurden bei insgesamt 11 Patienten (10,2 %) im DOR-Arm bzw. 13 Patienten (12,0 %) im EFV-Arm mindestens ein SUE dokumentiert, in der Studie 021 waren dies 21 Patienten (5,8 %) im DOR-Arm bzw. 30 Patienten (8,2 %). In der Studie SINGLE wurden bei insgesamt 44 Patienten (10,6 %) im DTG-Arm bzw. 50 Patienten (11,9 %) im EFV-Arm mindestens ein SUE dokumentiert, in der Studie SPRING-1 waren dies 7 (13,7 %) bzw. 7 Patienten (14,0 %) im DTG- bzw. EFV-Arm.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG via EFV zeigt sich ein numerischer, jedoch nicht statistisch signifikanter Vorteil für DOR hinsichtlich des Endpunkts

SUE (RR [95 %-KI]: 0,83 [0,47; 1,45],  $p = 0,505$ ). Das RR eines SUE zu Woche 96 ist für DOR um 17 % niedriger als unter DTG. Im direkten Vergleich mit dem in den Studien jeweils gewählten Komparator EFV traten unter DOR weniger SUE auf als unter DTG.

In der Studie 018 wurde bis Woche 96 bei 27 Patienten (7,0 %) in der DOR-Gruppe und 33 Patienten (8,6 %) in der DRV/r-Gruppe mindestens ein SUE dokumentiert. In der Studie FLAMINGO wurde bis Woche 96 bei 36 Patienten (14,9 %) in der DTG-Gruppe und 21 Patienten (8,7 %) in der DRV/r-Gruppe mindestens ein SUE dokumentiert.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG via DRV/r zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von DOR hinsichtlich des Endpunkts SUE (RR [95 %-KI]: 0,48 [0,24; 0,97],  $p = 0,040$ ).

Aufgrund der gleichgerichteten Ergebnisse über die indirekten Vergleiche und die untersuchten Zeitpunkte hinweg und dem statistisch signifikanten Ergebnis zugunsten von DOR gegenüber DTG über DRV/r als Brückenkompator wird in der Gesamtschau hinsichtlich SUE ein **Hinweis für einen Zusatznutzen** für DOR abgeleitet. Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten über die beiden Brückenkompatoren EFV und DRV/r wird dieser als **nicht quantifizierbar** bewertet.

#### Psychiatrische Erkrankungen (MedDRA Systemorganklasse [SOC])

In der Studie 007 wurden bei insgesamt 35 Patienten (32,4 %) im DOR-Arm bzw. 51 Patienten (47,2 %) im EFV-Arm psychiatrische Erkrankungen dokumentiert, in der Studie 021 waren dies 79 Patienten (21,7 %) im DOR-Arm bzw. 136 Patienten (37,4 %) im EFV-Arm. In der Studie SINGLE wurden bei insgesamt 144 Patienten (34,8 %) im DTG-Arm bzw. 178 Patienten (42,5 %) im EFV-Arm psychiatrische Erkrankungen dokumentiert, in der Studie SPRING-1 waren dies 10 Patienten (19,6 %) im DTG-Arm bzw. 19 Patienten (38,0 %) im EFV-Arm.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG via EFV zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DOR hinsichtlich des Endpunkts Psychiatrische Erkrankungen (SOC): RR [95 %-KI]: 0,77 [0,60; 0,998],  $p = 0,048$ .

In der Studie 018 traten bis Woche 96 sowohl unter DOR als auch unter DRV/r bei jeweils 65 Patienten (17,0 %) psychiatrische Erkrankungen auf, zur Studie FLAMINGO wurden keine entsprechenden Informationen identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 3 der VerfO ist somit von einer moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form der Verringerung von UE unter DOR im Vergleich zu DTG auszugehen. Aufgrund des statistisch signifikanten Ergebnisses zugunsten von DOR gegenüber DTG wird hinsichtlich Psychiatrische Erkrankungen (SOC) ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für DOR in der Gesamtpopulation abgeleitet.

Für alle weiteren untersuchten UE, UE, die zum Therapieabbruch führten sowie den weiteren untersuchten UE nach MedDRA SOC liegen keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede vor.

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

#### *Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten*

Die folgende Übersicht (Tabelle 4-7) enthält Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene für statistisch signifikante Ergebnisse im adjustierten indirekten Vergleich von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber DTG in Kombination mit zwei NRTI (TDF plus FTC oder ABC plus 3TC) bei antiretroviral nicht vorbehandelten, HIV-1 infizierten erwachsenen Patienten zu Woche 96. Konnten adjustierte indirekte Vergleiche über beide Brückenkomparatoren EFV und DRV/r berechnet werden, werden beide Ergebnisse in der Ableitung zum Zusatznutzen berücksichtigt.

Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von DOR gegenüber DTG auf Endpunktebene zu Woche 96

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert                                                         | Zusatznutzen          |                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                          | Ausmaß                | Wahrscheinlichkeit |
| SUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | RR <sup>a</sup> : 0,83 [0,47; 1,45]; 0,505<br>RR <sup>b</sup> : 0,48 [0,24; 0,97]; 0,040 | nicht quantifizierbar | Hinweis            |
| Psychiatrische Erkrankungen (SOC) <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | RR <sup>a</sup> : 0,77 [0,60; 0,998]; 0,048                                              | gering                | Hinweis            |
| a: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG über gemeinsamen Brückenkomparator EFV<br>b: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG über gemeinsamen Brückenkomparator DRV/r<br>c: Kein adjustierter indirekter Vergleich DOR vs. DTG über den Brückenkomparator DRV/r möglich, da keine entsprechenden Daten aus den Quellen zur Studie FLAMINGO identifiziert wurden.<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. |                                                                                          |                       |                    |

In der Gesamtschau der einzelnen für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunktkategorien ist eine bisher gegenüber der zVT nicht erreichte geringe Verbesserung des therapielevanten Nutzens festzustellen, die insbesondere auf der Verringerung von UE beruht. Insgesamt wird der Zusatznutzen von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind gegenüber DTG in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC) als **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** bewertet.

#### *Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten*

Im Anwendungsgebiet für DOR in Kombination mit anderen ART bei antiretroviral vorbehandelten Patienten konnte keine Studie identifiziert werden, die den Anforderungen der vorliegenden Nutzenbewertung genügt.

Dennoch umfasst das umfangreiche klinische Studienprogramm zu DOR auch eine Studie bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, die die Wirksamkeit und Sicherheit von DOR auch bei diesem Patientenkollektiv bestätigt.

Da aufgrund des Designs der Studie 024 jedoch ein randomisierter Vergleich zwischen DOR und dem Vergleichsarm nur bis Woche 24 möglich ist, bleibt die Studie gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien zur Studiendauer in der Informationsbeschaffung (siehe Tabelle 4-9) für die vorliegende Nutzenbewertung unberücksichtigt.

Insgesamt zeigte sich in der Studie 024 eine nicht unterlegene Wirksamkeit von DOR/3TC/TDF im Vergleich zur Weiterführung der piT bei akzeptabler Sicherheit. DOR/3TC/TDF ist damit eine Therapieoption bei antiretroviral vorbehandelten Patienten. Diese Studie wurde für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da die randomisierte vergleichende Studienphase < 48 Wochen betrug. Somit kann bei antiretroviral vorbehandelten Patienten **kein Zusatznutzen** von DOR gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT abgeleitet werden.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber der zVT bei Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.

Relevante Patientenpopulationen, Intervention und zVT werden im Folgenden näher erläutert, ebenso wie die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet und die vorgelegten Studientypen.

#### Patientenpopulation

Die Fachinformation von Pifeltro® (2) definiert das Anwendungsgebiet von DOR folgendermaßen:

„Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“

Dabei wird nach antiretroviral nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten unterschieden.

**Intervention**

Die empfohlene Dosierung von Pifeltro® beträgt laut Fachinformation eine 100-mg-Tablette peroral einmal täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme (2).

**Vergleichstherapie**

Das Anwendungsgebiet umfasst zwei Teilpopulationen: antiretroviral nicht vorbehandelte (therapienaive) erwachsene Patienten und antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) erwachsene Patienten. Folgende zVT wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt (6):

***Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten***

RPV oder DTG jeweils in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC).

Diesem Vorgehen wird im vorliegenden Nutzendossier gefolgt. RPV ist gemäß Fachinformation nur für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml zugelassen (1). Diese Population deckt nur einen Teil der Zulassung für DOR ab, das unabhängig von der Viruslast eingesetzt werden kann (2, 3). Auch DTG kann gemäß Fachinformation unabhängig von der Viruslast eingesetzt werden (4). Aus diesem Grund wird für die vorliegende Nutzenbewertung DTG in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC) als zVT gewählt. Es wird die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung und Anwendung berücksichtigt.

***Antiretroviral vorbehandelte Patienten***

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

Diesem Vorgehen wird im vorliegenden Nutzendossier gefolgt.

**Endpunkte**

Die Bewertung erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse.

**Studientypen**

Die Bewertung der oben genannten Fragestellung wird auf Grundlage von RCT vorgenommen.

**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.*

Zur Beantwortung der Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 werden für die Auswahl der klinischen Studien im Folgenden Ein- und Ausschlussgründe definiert:

Das untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die **Patientenpopulation** erwachsener Patienten mit einer HIV-1-Infektion.

Die **Prüfintervention** ist eine Therapie mit 100 mg DOR einmal täglich. DOR ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen (2).

Ein G-BA-Beratungsgespräch zur Wahl der zVT fand am 11.01.2018 statt (6). Als **Vergleichsintervention** für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten wurde RPV oder DTG, jeweils in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir plus FTC oder ABC plus 3TC) genannt. MSD SHARP & DOHME GMBH (im Folgenden MSD genannt) folgt bei der Wahl der zVT den Vorgaben des G-BA und wählt DTG in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC) als zVT, da sich die Anwendungsgebiete von DOR und DTG decken (Einsatz unabhängig von der Viruslast, RPV ist ausschließlich zugelassen für Patienten mit einer Viruslast  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml).

Für antiretroviral vorbehandelte Patienten ist die **Vergleichsintervention** eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere bei Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. MSD folgt bei der Wahl der zVT den Vorgaben des G-BA.

Es wird nach Studien gesucht, die mindestens einen der **patientenrelevanten Endpunkte** Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE berichten.

Es werden nur Studien eingeschlossen, deren **Studiendauer** einen Behandlungsvergleich über mindestens 48 Wochen erlauben.

Es wird nach **RCT** mit einem direkten Vergleich von DOR mit der zVT gesucht. Sollten keine geeigneten Studien identifiziert werden, wird in einem weiteren Schritt die Suche nach Studien, die für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs verwendet werden können, erweitert. Auch dabei wird auf RCT eingeschränkt, da diese mit der höchsten

Ergebnissicherheit behaftet sind. Es wird nicht nach Studien mit geringerer Evidenzstufe gesucht.

Des Weiteren werden nur RCT eingeschlossen, bei denen eine Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann.

Die Suche erfolgt getrennt für antiretroviral nicht vorbehandelte bzw. antiretroviral vorbehandelte Patienten.

Im Folgenden werden die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zu antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten und antiretroviral vorbehandelten Patienten für den direkten Vergleich und den potentiell erforderlichen adjustierten indirekten Vergleich tabellarisch dargestellt.



**Suche nach Studien für den direkten Vergleich**

Tabelle 4-8: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                              | <b>Einschlusskriterien (E)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Ausschlusskriterien (A)</b>                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Patientenpopulation          | Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter 18 Jahren</li> <li>• HIV-1-negative Patienten</li> <li>• Antiretroviral vorbehandelte Patienten</li> </ul> |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Prüfintervention             | Einmal täglich 100 mg DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Intervention</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>                     |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Vergleichsintervention       | Einmal täglich 50 mg DTG in Kombination mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg FTC, 300 mg TDF<sup>a</sup></li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg FTC, 25 mg TAF</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• 600 mg ABC, 300 mg 3TC</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Vergleichstherapie</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>               |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Patientenrelevante Endpunkte | Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>                                                                     | Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten                                                                                                                  |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Studiendauer                 | ≥ 48 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                                                        | < 48 Wochen                                                                                                                                                         |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Studientyp                   | Randomisierte kontrollierte Studien                                                                                                                                                                                                                                                                | Alle anderen Studientypen                                                                                                                                           |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Publikationstyp              | Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar                                                                                                                                                                                                           | Alle anderen Publikationstypen <sup>b</sup>                                                                                                                         |
| <p>a: 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil</p> <p>b: Auch Studienregistereinträge, die über die Literaturrecherche gefunden werden, werden ausgeschlossen, sofern sie ebenso in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat).</p> |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                     |

Tabelle 4-9: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten

|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              | <b>Einschlusskriterien (E)</b>                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Ausschlusskriterien (A)</b>                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Patientenpopulation          | Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter 18 Jahren</li> <li>• HIV-1-negative Patienten</li> <li>• Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</li> </ul> |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Prüfintervention             | Einmal täglich 100 mg DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Intervention</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>                           |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Vergleichsintervention       | 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. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Vergleichstherapie</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>                     |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Patientenrelevante Endpunkte | Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>                                                             | Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten                                                                                                                        |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Studiendauer                 | ≥ 48 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                                                | < 48 Wochen                                                                                                                                                               |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Studientyp                   | Randomisierte kontrollierte Studien                                                                                                                                                                                                                                                        | Alle anderen Studientypen                                                                                                                                                 |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Publikationstyp              | Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar                                                                                                                                                                                                   | Alle anderen Publikationstypen <sup>a</sup>                                                                                                                               |
| <p>a: Auch Studienregistereinträge, die über die Literaturrecherche gefunden werden, werden ausgeschlossen, sofern sie ebenso in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.</p> |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                           |

### Suche nach Studien für adjustierte indirekte Vergleiche

Können keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden, wird zusätzlich sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT jeweils eine Suche nach relevanten Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich durchgeführt.

Die Begründung für die Wahl der Kriterien hinsichtlich Patientenpopulation und patientenrelevanter Endpunkte entspricht jener für den direkten Vergleich. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für den adjustierten indirekten Vergleich sind in Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 dargestellt.

Tabelle 4-10: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                              | <b>Einschlusskriterien (E)</b>                                                                                                                                                                                                 | <b>Ausschlusskriterien (A)</b>                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Patientenpopulation          | Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter 18 Jahren</li> <li>• HIV-1-negative Patienten</li> <li>• Antiretroviral vorbehandelte Patienten</li> </ul> |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Prüfintervention             | Einmal täglich 100 mg DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Intervention</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>                     |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Vergleichsintervention       | Jegliche Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                    | Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung                                                                                                        |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Patientenrelevante Endpunkte | Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul> | Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten                                                                                                                  |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Studiendauer                 | ≥ 48 Wochen                                                                                                                                                                                                                    | < 48 Wochen                                                                                                                                                         |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Studientyp                   | Randomisierte kontrollierte Studien                                                                                                                                                                                            | Alle anderen Studientypen                                                                                                                                           |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Publikationstyp              | Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar                                                                                                                                       | Alle anderen Publikationstypen <sup>a</sup>                                                                                                                         |
| <p>a: Auch Studienregistereinträge, die über die Literaturrecherche gefunden werden, werden ausgeschlossen, sofern sie ebenso in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>DOR: Doravirin; HIV-1: hImmunodefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.</p> |                              |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                     |

Tabelle 4-11: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

|   |                              | <b>Einschlusskriterien (E)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Ausschlusskriterien (A)</b>                                                                                                                                      |
|---|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Patientenpopulation          | Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter 18 Jahren</li> <li>• HIV-1-negative Patienten</li> <li>• Antiretroviral vorbehandelte Patienten</li> </ul> |
| 2 | Prüfintervention             | Einmal täglich 50 mg DTG in Kombination mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg FTC, 300 mg TDF<sup>a</sup></li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg FTC, 25 mg TAF</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• 600 mg ABC, 300 mg 3TC</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Intervention</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>                     |
| 3 | Vergleichsintervention       | Brückenkomparator der dem Komparator aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Vergleichstherapie</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>               |
| 4 | Patientenrelevante Endpunkte | Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>                                                                     | Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten                                                                                                                  |
| 5 | Studiendauer                 | ≥ 48 Wochen <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                           | < 48 Wochen <sup>b</sup>                                                                                                                                            |
| 6 | Studientyp                   | Randomisierte kontrollierte Studien                                                                                                                                                                                                                                                                | Alle anderen Studientypen                                                                                                                                           |
| 7 | Publikationstyp              | Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar                                                                                                                                                                                                           | Alle anderen Publikationstypen <sup>c</sup>                                                                                                                         |

a: 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil

b: Es müssen außerdem Ergebnisse zu einem Zeitraum berichtet werden, der mit dem in den Studien zum zu bewertenden Arzneimittel berichteten Zeitraum vergleichbar ist.

c: Auch Studienregistereinträge, die über die Literaturrecherche gefunden werden, werden ausgeschlossen, sofern sie ebenso in der Studienregistersuche identifiziert werden.

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralaftamid; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat).

Tabelle 4-12: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                              | <b>Einschlusskriterien (E)</b>                                                                                                                                                                                                 | <b>Ausschlusskriterien (A)</b>                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Patientenpopulation          | Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter 18 Jahren</li> <li>• HIV-1-negative Patienten</li> <li>• Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</li> </ul> |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Prüfintervention             | Einmal täglich 100 mg DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Intervention</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>                           |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Vergleichsintervention       | Jegliche Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                    | Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung                                                                                                              |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Patientenrelevante Endpunkte | Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul> | Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten                                                                                                                        |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Studiendauer                 | ≥ 48 Wochen                                                                                                                                                                                                                    | < 48 Wochen                                                                                                                                                               |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Studientyp                   | Randomisierte kontrollierte Studien                                                                                                                                                                                            | Alle anderen Studientypen                                                                                                                                                 |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Publikationstyp              | Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar                                                                                                                                       | Alle anderen Publikationstypen <sup>a</sup>                                                                                                                               |
| <p>a: Auch Studienregistereinträge, die über die Literaturrecherche gefunden werden, werden ausgeschlossen, sofern sie ebenso in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat).</p> |                              |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                           |

Tabelle 4-13: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                              | <b>Einschlusskriterien (E)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Ausschlusskriterien (A)</b>                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Patientenpopulation          | Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter 18 Jahren</li> <li>• HIV-1-negative Patienten</li> <li>• Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</li> </ul> |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Prüfintervention             | Einmal täglich 50 mg DTG in Kombination mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg FTC, 300 mg TDF<sup>a</sup></li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg FTC, 25 mg TAF</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• 600 mg ABC, 300 mg 3TC</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Intervention</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>                           |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Vergleichsintervention       | Brückenkomparator der dem Komparator aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Vergleichstherapie</li> <li>• Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung</li> </ul>                     |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Patientenrelevante Endpunkte | Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>                                                                     | Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten                                                                                                                        |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Studiendauer                 | ≥ 48 Wochen <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                           | < 48 Wochen <sup>b</sup>                                                                                                                                                  |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Studientyp                   | Randomisierte kontrollierte Studien                                                                                                                                                                                                                                                                | Alle anderen Studientypen                                                                                                                                                 |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Publikationstyp              | Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar                                                                                                                                                                                                           | Alle anderen Publikationstypen <sup>c</sup>                                                                                                                               |
| <p>a: 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil</p> <p>b: Es müssen außerdem Ergebnisse zu einem Zeitraum berichtet werden, der mit dem in den Studien zum zu bewertenden Arzneimittel berichteten Zeitraum vergleichbar ist.</p> <p>c: Auch Studienregistereinträge, die über die Literaturrecherche gefunden werden, werden ausgeschlossen, sofern sie ebenso in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralaftamid; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat).</p> |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                           |

#### 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.*

Zunächst wird nach RCT gesucht, die einen direkten Vergleich von DOR gegenüber der zVT beinhalten. Kann keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden, wird zusätzlich nach RCT mit einem Vergleich von DOR zu anderen Behandlungsarmen bzw. mit einem Vergleich der zVT zu anderen Behandlungsarmen gesucht, um diese für einen adjustierten indirekten Vergleich von DOR gegenüber der zVT über einen Brückenkompator verwenden zu können (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3).

#### **Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Durchführung eines direkten Vergleichs**

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials). Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien werden nicht auf die Indikation HIV-1-Infektion beschränkt. Es werden zudem keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform OVID verwendet. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist im Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A1 dokumentiert.

#### **Suchen nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs**

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials). Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien für das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT werden nicht auf die Indikation HIV-1-Infektion beschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform OVID verwendet. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist im Abschnitt 4.3.2.1.3 beschrieben. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A2 dokumentiert.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

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

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



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

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

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

Zunächst wird nach RCT mit einem direkten Vergleich von DOR mit der zVT gesucht. Kann keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden, wird zusätzlich nach RCT mit einem Vergleich von DOR zu anderen Behandlungsarmen bzw. mit einem Vergleich der zVT zu anderen Behandlungsarmen gesucht, um diese für einen adjustierten indirekten Vergleich von DOR gegenüber der zVT über einen Brückenkompator verwenden zu können (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.3).

#### **Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche**

Die Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt in den Studienregistern [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. Die Suchstrategien für die Studienregister [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU-CTR, PharmNet.Bund und ICTRP sind nicht auf die Indikation HIV-1-Infektion beschränkt. Es werden keinerlei weitere Einschränkungen (z. B. bezüglich Studienphase, Studienstatus, Land, Zeitraum) vorgenommen. Das Ergebnis der Suche in den Studienregistern ist in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B1 dokumentiert.

### **Suchen nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. der zVT für adjustierte indirekte Vergleiche**

Die Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und über das ICTRP Search Portal. Die Suchstrategien für die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU-CTR, PharmNet.Bund und ICTRP sind nicht auf die Indikation HIV-1-Infektion beschränkt. Es werden keinerlei weitere Einschränkungen (z. B. bezüglich Studienphase, Studienstatus, Land, Zeitraum) vorgenommen. Das Ergebnis der Suche in den Studienregistern ist in Abschnitt 4.3.2.1.1.3 beschrieben. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B2 dokumentiert.

#### **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.*

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche bzw. die in den Studienregistern identifizierten Studien die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Selektion der Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche erfolgt zunächst anhand des Titels und – sofern vorhanden – anhand des Abstracts. Potenziell relevante Publikationen werden im Volltext erneut auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C dokumentiert.

#### **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.*

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte inkl. Analysepläne und/oder Studienprotokolle bzw. veröffentlichte Nutzenbewertungen und Publikationen, aus denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird

entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

Die Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene werden in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F ausführlich dargestellt.

#### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

##### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien werden in den Abschnitten 4.3.2.1.2 und 4.3.2.1.3 sowie den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung folgt den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart. Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um RCT, somit entspricht die Beurteilung und Darstellung des Designs und der Methodik der Studien den Vorgaben.

##### 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

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

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

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

werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

### **Charakteristika der Studienpopulationen**

Die Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien werden anhand folgender demografischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika – sofern in den identifizierten Quellen verfügbar – beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Ausgangsviruslast
- CD4-Zellzahl zu Baseline
- Ethnizität und
- Region

Außerdem wird für jede Studie – sofern verfügbar – die Anzahl der Studienabbrecher dargestellt.

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (7). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ (8).

**Mortalität**

Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (7).

Entsprechend ist die Mortalität als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der Verfo anzusehen.

Im vorliegenden Dossier wird die Mortalität als Anteil während der Studie verstorbener Patienten dargestellt.

**Morbidität***AIDS-definierende Ereignisse*

Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C<sup>5</sup>) setzt sich hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z. B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z. B. Kaposi Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.1).

Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse und somit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist ein akzeptierter Endpunkt in der frühen Nutzenbewertung (10, 11).

*Virologisches Ansprechen*

Die Viruslast gibt die Menge an HIV im Blut an und ist ein Maß für die Krankheitsaktivität. Wie bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet HIV belegt, ist der Endpunkt virologisches Ansprechen ein ausreichend valider Surrogatendpunkt für den

---

<sup>5</sup> AIDS-definierende Erkrankungen nach der CDC-Klassifikation von 2014 (9): Multiple oder wiederkehrende bakterielle Infektionen, Candidose der Bronchien, Trachea oder Lunge, Candidose des Oesophagus, Invasiver Gebärmutterhalskrebs, Disseminierte oder extrapulmonale Coccidioidomycose, Extrapulmonale Cryptococcose, Chronische intestinale Cryptosporidiose, CMV-Infektion (außer Leber, Milz oder Lymphknoten), CMV-Retinitis (mit Visusverlust), Enzephalopathie, Herpes simplex Infektion mit chronischer Ulzera (> 1 Monat), Bronchitis, Pneumonitis oder Oesophagitis, Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose, Chronische intestinale Isosporiasis (> 1 Monat), Kaposi-Sarkom, Lymphom (Burkitt, immunoblastisch oder primär zerebral), Mycobacterium avium complex, Mycobacterium kansasii oder andere oder nicht identifizierte Mycobacterium-Spezies (disseminiert oder extrapulmonal), Infektion mit Mycobacterium tuberculosis (pulmonal, disseminiert oder extrapulmonal), Pneumonie durch Pneumocystis jirovecii, Wiederkehrende Pneumonie (> 2 innerhalb eines Jahres), Fortschreitende multifokale Leukoencephalopathie, Wiederkehrende Salmonellen-Septikämie, Zerebrale Toxoplasmose, Wasting-Syndrom.

kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ und ist ebenfalls ein akzeptierter Endpunkt in der frühen Nutzenbewertung (10, 11).

Das virologische Ansprechen ist definiert als Erreichen einer Viruslast  $< 50$  Kopien/ml. Fehlende Werte werden primär gemäß dem FDA-Snapshot Algorithmus behandelt.

#### *CD4-Zellzahl*

Die CD4-Zellzahl ist ein wichtiger Hinweis auf den Zustand des Immunsystems des Patienten und hat für die Diagnostik und Therapieplanung der HIV-Infektion sowie für die Planung und Ergebnisauswertung von Studien in der Indikation HIV-Infektion eine große Bedeutung. Die Absenkung der CD4-Zellzahl unter die physiologischen Normalwerte ist ein Indikator der Immundefizienz und Folge der schädigenden Wirkung des HI-Virus durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren der CD4-Zelle. Wie bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet HIV belegt, ist der Endpunkt CD4-Zellzahl ein ausreichend valider Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt AIDS-definierende Erkrankungen/Tod (10, 11).

#### ***Nebenwirkungen***

Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (7).

Üblicherweise erfolgt in der frühen Nutzenbewertung die Bewertung eines Arzneimittels bezüglich seiner Nebenwirkungen über die UE, die innerhalb der relevanten Studien im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation aufgetreten waren. Diesem Vorgehen wird auch in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Generell ist hierbei zu beachten, dass der zeitliche Zusammenhang zwischen Anwendung der Studienmedikation und Auftreten eines UE nicht zwangsläufig mit einem kausalen Zusammenhang zwischen beiden gleichzusetzen ist.

Im vorliegenden Nutzendossier werden sowohl die Gesamtrate UE als auch separate Raten nach SOC bzw. Preferred Term (PT) dargestellt. Sollte ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden, werden die Ergebnisse zu diesen SOC nur dann dargestellt, sofern die Ergebnisse für den adjustierten indirekten Vergleich über mindestens einen der beiden Brückenkompaktoren herangezogen werden können. Zudem werden die Gesamtraten für SUE sowie für UE, die zum Therapieabbruch führten, dargestellt.

Grundsätzlich erfolgte die Auswertung der in diesem Abschnitt genannten Ereignisse als Anteil Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE im jeweiligen Zeitraum.

Sollte ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden, werden für die Studien zu DOR alle oben genannten Endpunkte präsentiert sofern sie grundsätzlich auch für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen werden können, d.h. wenn die entsprechenden Angaben für die vom G-BA definierte zVT öffentlich verfügbar waren.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>6</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels 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 verwendet<sup>7</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>8</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

---

<sup>6</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>7</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>8</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.



Für die Meta-Analysen von binären Endpunkten werden das Relative Risiko (RR) und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall (KI) nach Mantel-Haenszel herangezogen und basierend auf Modellen mit festen Effekten zusammengefasst. Auf Einzelstudienbene wird das RR und zugehöriges 95 %-KI anhand der Inversen-Varianz-Methode berechnet. Bei Ereigniszahlen von  $\leq 1\%$  bzw.  $\geq 99\%$  in mindestens einem Studienarm wird das Peto-Odds Ratio (Peto-OR) statt des Relativen Risikos verwendet und mithilfe der Peto-Methode zusammengefasst. Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse erfolgt anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität (12). Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p > 0,05$  für Heterogenitätstest), werden die Effektschätzer aus den Studien sowie der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall mittels Forest Plots grafisch dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität ( $p < 0,05$ ) wird untersucht, ob methodische oder klinische Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären können. Ist dies nicht der Fall und zeigen die einzelnen Studien einen deutlichen und gleichgerichteten Effekt, werden die Einzelstudienresultate mithilfe von Modellen mit zufälligen Effekten zusammengefasst und als Forest Plots grafisch dargestellt.

Falls eine Meta-Analyse durchgeführt wird, wird der zugehörige zweiseitige p-Wert nach Wald nur dort angegeben. Falls keine Meta-Analyse durchgeführt wird, wird dieser p-Wert auf Einzelstudienbene angegeben.

Alle Meta-Analysen werden mit der Software R durchgeführt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die

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

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

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

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

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

### **Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen**

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Teilpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Teilpopulation ein abweichend zu bewertender Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zVT vorliegt (8). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

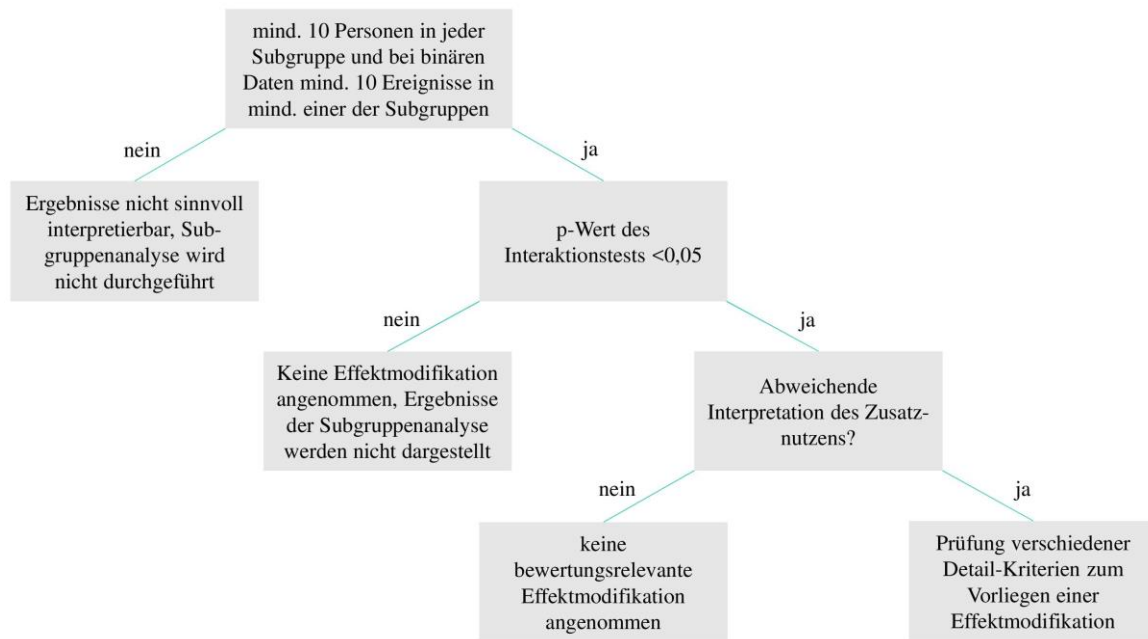


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation [Eigene Darstellung]

Erster Schritt der Überprüfung ist der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen mit Hilfe eines Interaktions- oder Homogenitätstests. Für das vorliegende Dossier wird hierfür die Cochran's-Q-Statistik verwendet. Vor Durchführung des Interaktionstests wird jedoch geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, damit das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretierbar ist. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (8):

Tabelle 4-14: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0

|             | Doravirin        |                                     | Dolutegravir     |                                     |
|-------------|------------------|-------------------------------------|------------------|-------------------------------------|
|             | Anzahl Patienten | Patienten mit Ereignis <sup>a</sup> | Anzahl Patienten | Patienten mit Ereignis <sup>a</sup> |
| Kategorie 1 | N <sub>1</sub>   | n <sub>1</sub>                      | N <sub>2</sub>   | n <sub>2</sub>                      |
| Kategorie 2 | N <sub>3</sub>   | n <sub>3</sub>                      | N <sub>4</sub>   | n <sub>4</sub>                      |

a: Zusätzliches Kriterium bei binären Endpunkten  
 IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis.

- Es müssen mindestens 10 Patienten in jeder Kategorie enthalten sein:  $N_1 + N_2 \geq 10$  und  $N_3 + N_4 \geq 10$ .

- Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein:  $n_1 + n_2 \geq 10$  oder  $n_3 + n_4 \geq 10$ .
- Zusätzlich gilt, dass Kategorien ohne berechenbare Effektschätzer und Standardfehler aus der Analyse ausgeschlossen und diese nur mit den verbleibenden Kategorien durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte sowie getrennt nach einzelnen Endpunkten tabellarisch in Abschnitt 4.3.2.1.3.2 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. In diesem Fall ist ausschließlich das Ergebnis der Gesamtstudien relevant und auf eine Darstellung der jeweiligen Ergebnisse getrennt nach Subgruppen wird im vorliegenden Dossier verzichtet.

Ein zum Niveau  $\alpha = 0,05$  signifikantes Ergebnis im Interaktionstest wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse getrennt nach diesen Subgruppen im vorliegenden Dossier. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Ein signifikanter Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen überhaupt eine unterschiedliche Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppen oder gegenüber der Gesamtstudienpopulation ergibt. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an den Entwurf der EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (13, 14):

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?

- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

### Analysierte Subgruppen

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse der für die Nutzenbewertung von DOR eingeschlossenen Studien nach folgenden Subgruppen dargestellt:

- Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)
- Alter (< 36 Jahre vs. ≥ 36 Jahre<sup>9</sup>)
- Krankheitsschwere (Baseline HIV-1 RNA ≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml)
- Ethnizität (weiß, nicht-weiß<sup>10</sup>)

#### 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 möglich<sup>11</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>12</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>13</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>14</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

<sup>9</sup> Analog zur Dolutegravir-Nutzenbewertung (15), um Vergleichbarkeit herzustellen

<sup>10</sup> Analog zur Dolutegravir-Nutzenbewertung (15) anstelle von Zentrums- und Ländereffekten, um Vergleichbarkeit herzustellen

<sup>11</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>12</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>13</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>14</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>15</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>16</sup>.

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

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

Für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten liegt keine direkt vergleichende Studie von DOR gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vor, weshalb einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher verwendet werden (5). Vorab wird kein Brückenkomparator festgelegt, grundsätzlich kommen die in den DOR-Studien eingesetzten Vergleichsarme EFV oder DRV/r, jeweils in Kombination mit zwei NRTI in Frage. Dabei wird davon ausgegangen, dass die

---

<sup>15</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>16</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Therapieeffekte der untersuchten Arzneimittel (DOR, DTG, EFV und DRV/r) nicht in relevantem Ausmaß von der zusätzlich gewählten Sockeltherapie (ABC/3TC, FTC/TDF oder 3TC/TDF) abhängen und einem adjustierten indirekten Vergleich vernachlässigt werden können. Es ergeben sich somit die beiden in Abbildung 2 dargestellten möglichen adjustierten indirekten Vergleiche.



Abbildung 2: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG, Brückenkomparator EFV oder DRV/r, jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie bestehend aus zwei NRTIs

Die zentrale Annahme eines adjustierten indirekten Vergleichs ist, dass allen Einzelstudienresultaten ein gemeinsamer wahrer Therapieeffekt für die jeweiligen Therapien zugrunde liegt (16, 17). Daher ist die Ähnlichkeit der zusammenzufassenden Studien hinsichtlich Studienprotokollen, Auswertungsmethoden, Patientencharakteristika und methodischer Qualität eine Grundvoraussetzung. In der vorliegenden Nutzenbewertung basiert die Einschätzung, ob klinische Homogenität der zusammenzufassenden Studien vorliegt, auf den folgenden Baseline-Charakteristika: Alter, Geschlecht, Ausgangsviruslast, CD4-Zellzahl zu Baseline und Ethnizität.

Eine Überprüfung der Konsistenz zwischen direkten und indirekten Vergleichen entfällt, da keine direkt vergleichende Studie von DOR gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT identifiziert werden konnte.

Für binäre Endpunkte wird der indirekte Vergleich auf Basis des Relativen Risikos durchgeführt. Dabei werden, sofern mehrere Studien für eine Therapie vorliegen, zuerst Meta-Analysen, wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt und anschließend diese aggregierten Schätzer im indirekten Vergleich betrachtet. Es werden ausschließlich nicht-adjustierte aggregierte Schätzer verwendet, d. h. es erfolgt keine Stratifizierung oder Adjustierung nach Baseline-Faktoren.

Die Berechnung des Relativen Risikos (bezeichnet als  $\theta$ ) wird anhand der Bucher-Methode wie folgt durchgeführt (5):

$$\ln\theta_{BC} = \ln\theta_{AB} - \ln\theta_{AC}$$

$$\text{Var}(\ln\theta_{BC}) = \text{Var}(\ln\theta_{AB}) + \text{Var}(\ln\theta_{AC})$$

$$95\% - KI = \ln\theta_{BC} \pm 1,96 \times \sqrt{\text{Var}(\ln\theta_{BC})}$$

$\theta_{AB}$  bezeichnet dabei das Relative Risiko aus dem Vergleich DOR vs. Brückenkomparator (EFV oder DRV/r),  $\theta_{AC}$  das Relative Risiko aus dem Vergleich Brückenkomparator vs. DTG.



### 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 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                              | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studien-dauer         | Therapiearme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</b> |                            |                   |                                                |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| MK-1439-007                                         | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | 41 Monate             | <u>Teil I:</u><br>Doravirin 25 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für mind. 24 Wochen <sup>a</sup> ,<br>Doravirin 50 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für mind. 24 Wochen <sup>a</sup> ,<br>Doravirin 100 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen,<br>Doravirin 200 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für mind. 24 Wochen <sup>a</sup> ,<br>Efavirenz 600 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen<br><u>Teil II:</u><br>Doravirin 100 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen,<br>Efavirenz 600 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen |
| MK-1439-018                                         | ja                         | ja                | laufend                                        | Geplant ca. 3 Jahre   | Doravirin 100 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg oder ABC 600 mg/3TC 300 mg für 96 Wochen<br>Darunavir 800 mg/Ritonavir 100 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg oder ABC 600 mg/3TC 300 mg für 96 Wochen<br><u>Erweiterungsstudie:</u><br>Doravirin 100 mg + Einzelsubstanzen oder FDC aus<br>FTC 200 mg/TDF 300 mg oder ABC 600 mg/3TC 300 mg für 96 Wochen                                                                                                                                                                            |
| MK-1439A-021                                        | ja                         | ja                | laufend                                        | Geplant ca. 60 Monate | Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 96 Wochen,<br>Efavirenz 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen<br><u>Erweiterungsstudie:</u><br>Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 96 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| MK-1439-005                                         | nein                       | ja                | abgeschlossen                                  | 5 Monate              | Panel A:<br>Doravirin 25 mg für 7 Tage + Placebo für Doravirin 25 mg für 7 Tage<br>Panel B:<br>Doravirin 200 mg für 7 Tage + Placebo für Doravirin 200 mg für 7 Tage                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Studie                                        | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studien-dauer         | Therapiearme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MK-8591-011                                   | nein                       | ja                | laufend                                        | Geplant ca. 36 Monate | <p><u>Teil 1:</u></p> <p>MK-8591 0,25 mg + Doravirin 100 mg + 3TC 300 mg + Placebo für MK-1439A (FDC aus Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg) für 24-52 Wochen,</p> <p>MK-8591 0,75 mg + Doravirin 100 mg + 3TC 300 mg QD + Placebo für MK-1439A für 24-52 Wochen,</p> <p>MK-8591 2,25 mg + Doravirin 100 mg + 3TC 300 mg + Placebo für MK-1439A für 24-52 Wochen,</p> <p>MK-1439A + Placebo für Doravirin + Placebo für 3TC + Placebo für MK-8591 für 24-52 Wochen</p> <p><u>Teil 2:</u></p> <p>MK-8591 0,25 mg + Doravirin 100 mg für 8-32 Wochen,</p> <p>MK-8591 0,75 mg + Doravirin 100 mg für 8-32 Wochen,</p> <p>MK-8591 2,25 mg + Doravirin 100 mg für 8-32 Wochen,</p> <p>MK-1439A für 8-32 Wochen</p> <p><u>Teil 3:</u></p> <p>MK-8591 selektierte Dosis aus den ersten drei Gruppen + Doravirin 100 mg für 60 Wochen,</p> <p>MK-1439A für 60 Wochen</p> |
| <b>Antiretroviral vorbehandelte Patienten</b> |                            |                   |                                                |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| MK-1439A-024                                  | nein                       | ja                | laufend                                        | Geplant ca. 84 Monate | <p>Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 48 Wochen,</p> <p>Ritonavir- oder Cobicistat-geboosterter PI (Atazanavir, Darunavir oder Lopinavir) oder Cobicistat-geboosterter Elvitegravir oder ein NNRTI (Efavirenz, Nevirapin oder Rilpivirin) für 24 Wochen, danach Wechsel auf Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 24 Wochen</p> <p><u>Erweiterungsstudie 1:</u></p> <p>Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 96 Wochen</p> <p><u>Erweiterungsstudie 2:</u></p> <p>Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 96 Wochen oder bis Doravirin lokal verfügbar ist</p>                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studien-dauer         | Therapiearme                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MK-1439A-028                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | nein                       | ja                | laufend                                        | Geplant ca. 55 Monate | Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) + Placebo für 12 Wochen, gefolgt von Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 12 Wochen (offen)<br>Efavirenz 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg + Placebo für 12 Wochen, gefolgt von Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 24 Wochen (offen) |
| <p>a: Nach der Dosisfindung wurden zwischen Woche 36 und 72 alle Doravirin-Patienten auf die Dosis 100 mg umgestellt und verblieben auf diesem Regime bis zum Ende der gesamten Dauer von 96 Wochen in Teil I</p> <p>Truvada®: FTC 200 mg/TDF 300 mg; Kivexa®/Epzicom®: ABC 600 mg/3TC 300 mg</p> <p>3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; FDC: Fixdosiskombination; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat)</p> |                            |                   |                                                |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der hier abgebildete Studienstatus entspricht dem Stand vom 17.10.2018.

Die Studien MK-1439-005, MK-1439-007, MK-1439-011, MK-1439A-018 und MK-1439A-021 werden im Folgenden als Studie 005, 007, 011, 018 und 021 bezeichnet.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-15 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung                                                                                                               | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</b>                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 007                                                                                                                              | Die Vergleichstherapie in der Studie entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zVT und eignet sich somit nicht für einen direkten Vergleich.                                                                                                                                   |
| 018                                                                                                                              | Die Vergleichstherapie in der Studie entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zVT und eignet sich somit nicht für einen direkten Vergleich.                                                                                                                                   |
| 021                                                                                                                              | Die Vergleichstherapie in der Studie entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zVT und eignet sich somit nicht für einen direkten Vergleich.                                                                                                                                   |
| 005                                                                                                                              | DOR-Behandlung nicht gemäß Zulassung: 25 mg bzw. 200 mg.                                                                                                                                                                                                                        |
| 011                                                                                                                              | DOR-Behandlung nicht gemäß Zulassung: in Kombination mit MK-8591.                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Antiretroviral vorbehandelte Patienten</b>                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 024                                                                                                                              | Studiendauer: Die randomisierte vergleichende Phase dauerte < 48 Wochen                                                                                                                                                                                                         |
| 028                                                                                                                              | Studiendauer: Die randomisierte vergleichende Phase dauerte <48 Wochen;<br>Die Vergleichstherapie in der Studie entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zVT: Patienten mit Umstellindikation wurden im Vergleichsarm nicht sofort umgestellt;<br>Keine Ergebnisse verfügbar. |
| DOR: Doravirin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Die Studien 007, 018 und 021 zu antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen werden hier ausgeschlossen, da sie keinen direkten Vergleich von DOR gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT beinhalten. Sie werden jedoch in Abschnitt 4.3.2.1 für indirekte Vergleiche gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT berücksichtigt. Die für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene relevanten Studien MK-1439A-024 und MK-1439A-028 werden aufgrund der Studiendauer (< 48 Wochen) hier ausgeschlossen und auch für indirekte Vergleiche nicht berücksichtigt.

#### 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.*

Die Recherche zum zu bewertenden Arzneimittel bei erwachsenen, antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion ergab 47 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbleibenden 27 Publikationen zunächst auf Titel- und Abstract-Ebene gemäß den Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-8) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Alle 27 Publikationen wurden als nicht themenrelevant klassifiziert. Eine direkt mit der vom G-BA festgelegten zVT vergleichende Studie konnte somit für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten nicht identifiziert werden.

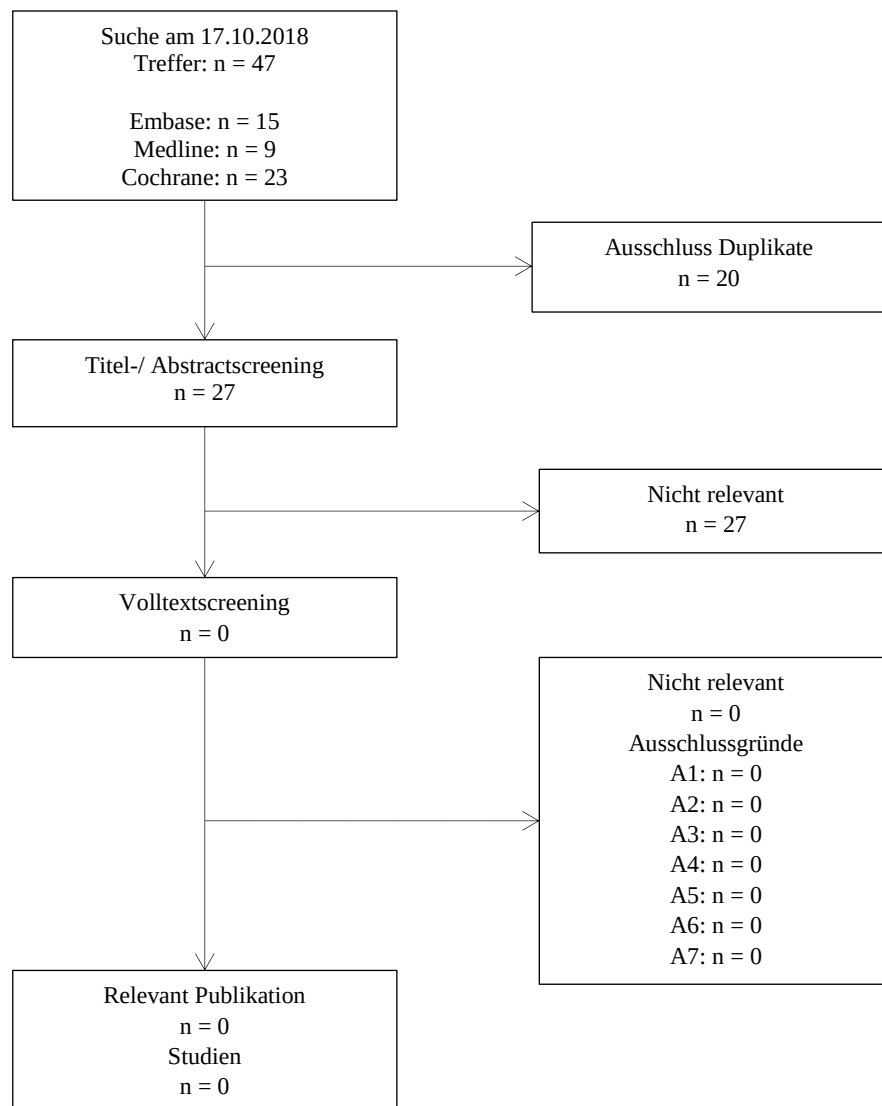


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

Die Recherche zum zu bewertenden Arzneimittel bei erwachsenen, antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion ergab 47 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbleibenden 27 Publikationen zunächst auf Titel- und Abstract-Ebene gemäß den Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-9) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Alle 27 Publikationen wurden als nicht themenrelevant klassifiziert. Eine direkt mit der vom G-BA festgelegten zVT vergleichende Studie konnte somit für antiretroviral vorbehandelte Patienten nicht identifiziert werden.

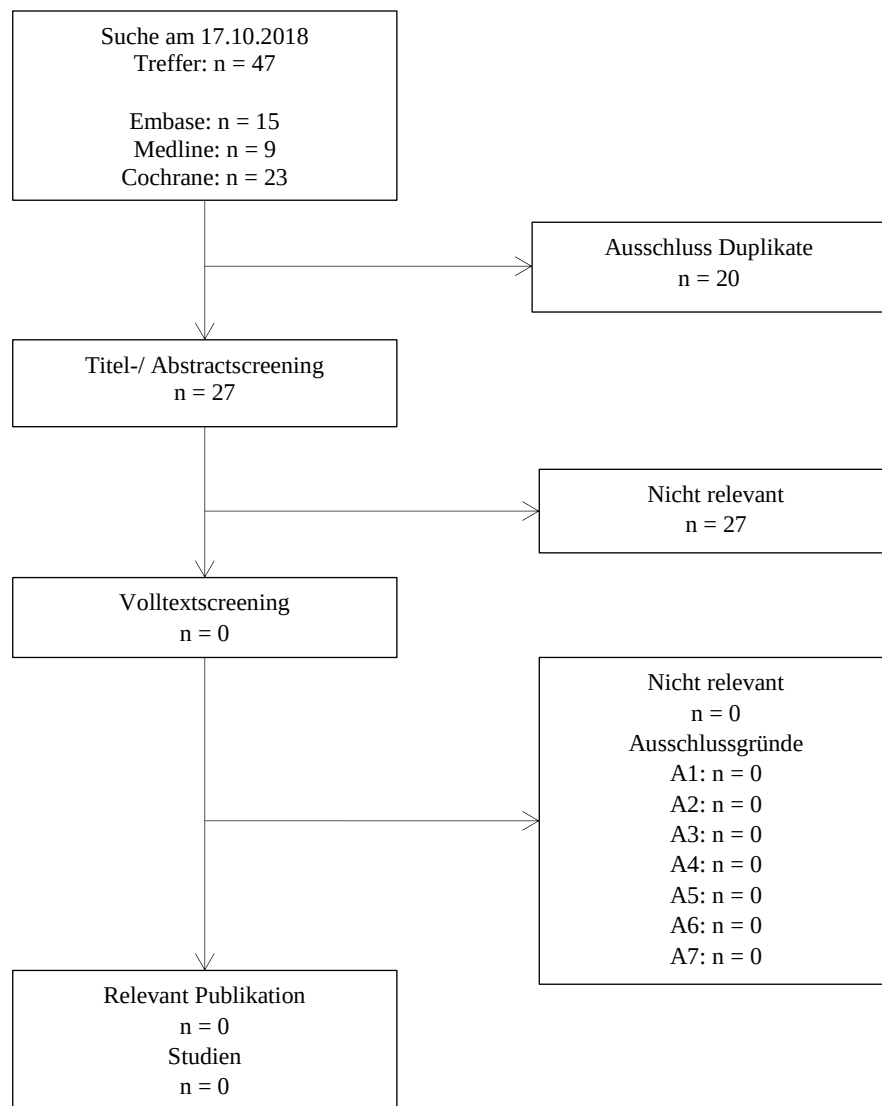


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei antiretroviral vorbehandelten Patienten

#### 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 Unternehmens enthalten ist (siehe Tabelle 4-15) 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 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

| Studie                                                                                                                                                                                          | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Es wurde keine relevante RCT identifiziert.                                                                                                                                                     |                                                                                        |                                                                                   |                                                                         |                                            |
| a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                                                                                        |                                                                                   |                                                                         |                                            |

Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in antiretroviral vorbehandelten Patienten

| Studie                                                                                                                                                                                          | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Es wurde keine relevante RCT identifiziert.                                                                                                                                                     |                                                                                        |                                                                                   |                                                                         |                                            |
| a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                                                                                        |                                                                                   |                                                                         |                                            |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18 ist der 17.10.2018. Da für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten keine geeignete RCT für einen direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT identifiziert werden konnte, wurde anschließend nach Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich gesucht (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

Für antiretroviral vorbehandelte Patienten wurde keine geeignete RCT für die Nutzenbewertung von DOR identifiziert. Die randomisierte vergleichende Studienphase der Studie 024 ist mit <48 Wochen zu kurz.

**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 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Studienkategorie                                                |                                            |                           | verfügbare Quellen <sup>a</sup>  |                                                |                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponsert e Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein ) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| <b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                 |                                            |                           |                                  |                                                |                               |
| <b>placebokontrolliert</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                 |                                            |                           |                                  |                                                |                               |
| -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                 |                                            |                           |                                  |                                                |                               |
| <b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n): antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                 |                                            |                           |                                  |                                                |                               |
| -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                 |                                            |                           |                                  |                                                |                               |
| <b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n): antiretroviral vorbehandelte Patienten</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                 |                                            |                           |                                  |                                                |                               |
| -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                 |                                            |                           |                                  |                                                |                               |
| 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.<br>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.<br>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. |                                                                 |                                            |                           |                                  |                                                |                               |

Die Studien 007, 018 und 021 zu antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen werden hier ausgeschlossen, da sie keinen direkten Vergleich von DOR gegenüber der vom G-BA

festgelegten zVT beinhalten. Sie werden jedoch in Abschnitt 4.3.2.1 für indirekte Vergleiche berücksichtigt.

Für antiretroviral vorbehandelte Patienten wurde keine geeignete RCT für die vorliegende Nutzenbewertung von DOR identifiziert. Die randomisierte vergleichende Studienphase der gefundenen Studien jeweils < 48 Wochen dauerte.

#### **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 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>Gruppe                       | N | Alter<br>(Jahre) | Geschlecht<br>w/m (%) | ggf. weitere Spalten mit<br>Populationscharakteristika<br>z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad,<br>weitere Basisdaten projektabhängig |
|----------------------------------------|---|------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <Studie 1><br><Gruppe 1><br><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 4-23: 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 4-24: 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 4-25: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| 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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-27: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 Interaktions-terme). 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

##### **4.3.2.1.1.1 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 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für adjustierte indirekte Vergleiche

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studien-dauer         | Therapiearme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 007    | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | 41 Monate             | <u>Teil I:</u><br>Doravirin 25 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für mind. 24 Wochen <sup>a</sup> ,<br>Doravirin 50 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für mind. 24 Wochen <sup>a</sup> ,<br>Doravirin 100 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen,<br>Doravirin 200 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für mind. 24 Wochen <sup>a</sup> ,<br>Efavirenz 600 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen<br><u>Teil II:</u><br>Doravirin 100 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen,<br>Efavirenz 600 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen |
| 018    | ja                         | ja                | laufend                                        | Geplant ca. 3 Jahre   | Doravirin 100 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg oder ABC 600 mg/3TC 300 mg für 96 Wochen<br>Darunavir 800 mg/Ritonavir 100 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg oder ABC 600 mg/3TC 300 mg für 96 Wochen<br><u>Erweiterungsstudie:</u><br>Doravirin 100 mg + Einzelsubstanzen oder FDC aus<br>FTC 200 mg/TDF 300 mg oder ABC 600 mg/3TC 300 mg für 96 Wochen                                                                                                                                                                            |
| 021    | ja                         | ja                | laufend                                        | Geplant ca. 60 Monate | Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 96 Wochen,<br>Efavirenz 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen<br><u>Erweiterungsstudie:</u><br>Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 96 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 005    | nein                       | ja                | abgeschlossen                                  | 5 Monate              | Panel A:<br>Doravirin 25 mg für 7 Tage + Placebo für Doravirin 25 mg für 7 Tage<br>Panel B:<br>Doravirin 200 mg für 7 Tage + Placebo für Doravirin 200 mg für 7 Tage                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Studie                                        | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studien-dauer         | Therapiearme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 011                                           | nein                       | ja                | laufend                                        | Geplant ca. 36 Monate | <p><u>Teil 1:</u><br/>           MK-8591 0,25 mg + Doravirin 100 mg + 3TC 300 mg + Placebo für MK-1439A (FDC aus Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg) für 24-52 Wochen,<br/>           MK-8591 0,75 mg + Doravirin 100 mg + 3TC 300 mg QD + Placebo für MK-1439A für 24-52 Wochen,<br/>           MK-8591 2,25 mg + Doravirin 100 mg + 3TC 300 mg + Placebo für MK-1439A für 24-52 Wochen,<br/>           MK-1439A + Placebo für Doravirin + Placebo für 3TC + Placebo für MK-8591 für 24-52 Wochen</p> <p><u>Teil 2:</u><br/>           MK-8591 0,25 mg + Doravirin 100 mg für 8-32 Wochen,<br/>           MK-8591 0,75 mg + Doravirin 100 mg für 8-32 Wochen,<br/>           MK-8591 2,25 mg + Doravirin 100 mg für 8-32 Wochen,<br/>           MK-1439A für 8-32 Wochen</p> <p><u>Teil 3:</u><br/>           MK-8591 selektierte Dosis aus den ersten drei Gruppen + Doravirin 100 mg für 60 Wochen,<br/>           MK-1439A für 60 Wochen</p> |
| <b>Antiretroviral vorbehandelte Patienten</b> |                            |                   |                                                |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 024                                           | nein                       | ja                | laufend                                        | Geplant ca. 84 Monate | <p>Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 48 Wochen,<br/>           Ritonavir- oder Cobicistat-geboosterter PI (Atazanavir, Darunavir oder Lopinavir) oder Cobicistat-geboostertes Elvitegravir oder ein NNRTI (Efavirenz, Nevirapin oder Rilpivirin) für 24 Wochen, danach Wechsel auf Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 24 Wochen</p> <p><u>Erweiterungsstudie 1:</u><br/>           Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 96 Wochen</p> <p><u>Erweiterungsstudie 2:</u><br/>           Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 96 Wochen oder bis Doravirin lokal verfügbar ist</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studien-dauer         | Therapiearme                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 028                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | nein                       | ja                | laufend                                        | Geplant ca. 55 Monate | Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) + Placebo für 12 Wochen, gefolgt von Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 12 Wochen (offen)<br>Efavirenz 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg + Placebo für 12 Wochen, gefolgt von Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 24 Wochen (offen) |
| a: Nach der Dosisfindung wurden zwischen Woche 36 und 72 alle Doravirin-Patienten auf die Dosis 100 mg umgestellt und verblieben auf diesem Regime bis zum Ende der gesamten Dauer von 96 Wochen in Teil I<br>3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; FDC: Fixdosiskombination; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat). |                            |                   |                                                |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der hier abgebildete Studienstatus für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten entspricht dem Stand vom 17.10.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-15 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für adjustierte indirekte Vergleiche

| Studienbezeichnung                                       | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie              |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</b>      |                                                                  |
| 005                                                      | DOR-Behandlung nicht gemäß Zulassung: 25 mg bzw. 200 mg          |
| 011                                                      | DOR-Behandlung nicht gemäß Zulassung: in Kombination mit MK-8591 |
| DOR: Doravirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                                                                  |

#### 4.3.2.1.1.2 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.*

Die Recherche zum zu bewertenden Arzneimittel DOR bei erwachsenen, antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion ergab 47 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbleibenden 27 Publikationen zunächst auf Titel- und Abstract-Ebene gemäß den Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-8) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 25 als nicht themenrelevant klassifiziert. Auf Volltextebene wurden zwei Publikationen gesichtet. Beide Publikationen (zu zwei Studien) wurden als relevant eingestuft (18, 19).

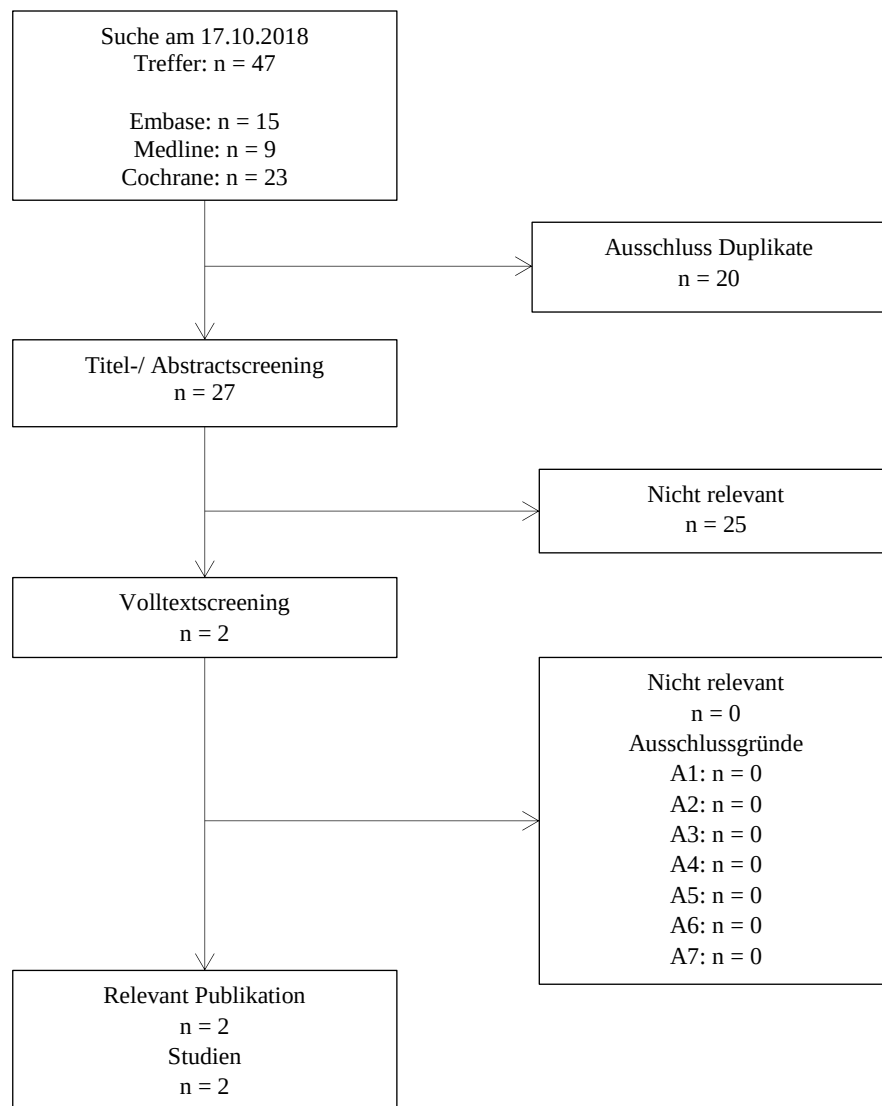


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel DOR bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

Die Recherche zur zVT DTG bei erwachsenen, antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion ergab 736 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbleibenden 463 Publikationen zunächst auf Titel- und Abstract-Ebene gemäß den Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-8) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 455 als nicht themenrelevant klassifiziert. Auf Volltextebene wurden acht Publikationen gesichtet. Es wurden sechs Publikationen zu drei Studien als relevant eingestuft (20-25).



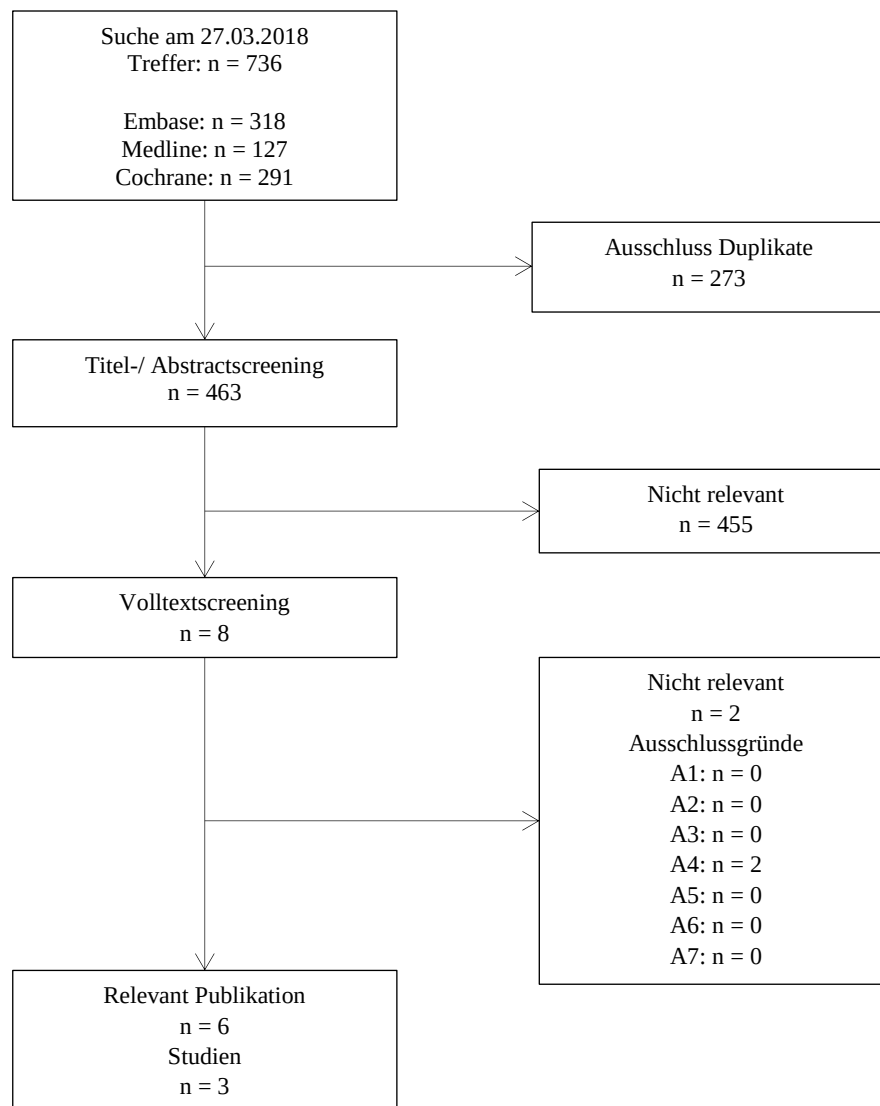


Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT DTG bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

#### 4.3.2.1.1.3 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 Unternehmens enthalten ist (siehe Tabelle 4-15) 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 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

| Studie                                                                                                                                                                                          | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 007                                                                                                                                                                                             | Clinicaltrials.gov (26), ICTRP (27), EU-CTR (28), PharmNet.Bund (29)                   | ja                                                                                | nein                                                                    | abgeschlossen                                |
| 018                                                                                                                                                                                             | ClinicalTrials.gov (30), ICTRP (31), EU-CTR (32), PharmNet.Bund (33)                   | ja                                                                                | ja                                                                      | abgeschlossen                                |
| 021                                                                                                                                                                                             | ClinicalTrials.gov (34), ICTRP (35), EU-CTR (36), PharmNet.Bund (37)                   | ja                                                                                | ja                                                                      | abgeschlossen                                |
| a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                                                                                        |                                                                                   |                                                                         |                                              |

Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zVT DTG bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                  | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| ING112276 (SPRING-1)                                                                                                                                                                                                                                    | ClinicalTrials.gov (38), ICTRP (39)                                                    | nein                                                                              | ja                                                                      | abgeschlossen                                |
| ING114467 (SINGLE)                                                                                                                                                                                                                                      | ClinicalTrials.gov (40), ICTRP (41, 42), EU-CTR (43), PharmNet.Bund (44)               | nein                                                                              | ja                                                                      | abgeschlossen                                |
| ING114915 (FLAMINGO)                                                                                                                                                                                                                                    | ClinicalTrials.gov (45), ICTRP (46, 47), EU-CTR (48)                                   | nein                                                                              | ja                                                                      | abgeschlossen                                |
| a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.<br>DTG: Dolutegravir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. |                                                                                        |                                                                                   |                                                                         |                                              |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 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.

Der Stand der Tabelle 4-30 und Tabelle 4-31 ist der 17.10.2018.

#### 4.3.2.1.1.4 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 4-32: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. der zVT

| Studie                                                                                    | Studienkategorie                                                   |                                              |                             | verfügbare Quellen <sup>a</sup>     |                                                    |                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                           | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels<br>(ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup><br>(ja/nein) | Studie Dritter<br>(ja/nein) | Studienbericht<br>(ja/nein [Zitat]) | Register-eintrag <sup>c</sup><br>(ja/nein [Zitat]) | Publikation<br>(ja/nein [Zitat]) |
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools                              |                                                                    |                                              |                             |                                     |                                                    |                                  |
| Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel: antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten |                                                                    |                                              |                             |                                     |                                                    |                                  |
| 007                                                                                       | ja                                                                 | ja                                           | nein                        | ja (49)                             | ja (26-29)                                         | nein                             |
| 018                                                                                       | ja                                                                 | ja                                           | nein                        | ja (50)                             | ja (30-33)                                         | ja (18)                          |
| 021                                                                                       | ja                                                                 | ja                                           | nein                        | ja (51)                             | ja (34-37)                                         | ja (19)                          |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Studienkategorie                                                |                                           |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>  |                                                 |                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Register-eintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| <b>Studien mit der zVT Dolutegravir: antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                 |                                           |                          |                                  |                                                 |                               |
| ING112276 (SPRING-1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | nein                                                            | nein                                      | ja                       | nein                             | ja (38, 39)                                     | ja (22, 23)                   |
| ING114467 (SINGLE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | nein                                                            | nein                                      | ja                       | nein                             | ja (40-44)                                      | ja (24, 25)                   |
| ING114915 (FLAMINGO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | nein                                                            | nein                                      | ja                       | nein                             | ja (45-48)                                      | ja (20, 21)                   |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie.</p> |                                                                 |                                           |                          |                                  |                                                 |                               |

Für Studien zu DOR wurden die Ergebnisse aus den vorliegenden klinischen Studienberichten extrahiert (49-51). Für Studien zu DTG wurde neben den in Tabelle 4-32 genannten Publikationen und Registereinträgen zusätzlich Modul 4A des Nutzendossiers von DTG, sowie die entsprechende IQWiG-Nutzenbewertung herangezogen (15, 52).

Die Studien zu DTG werden im Folgenden mit SPRING-1, SINGLE und FLAMINGO bezeichnet.

#### 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.***

##### 4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                              | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | Population<br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad>                                                                      | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten)                                                                                                                                                                                                               | Studiendauer<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung                                                                                                                                                                                      | Primärer<br>Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre<br>Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</b> |                                                                                                    |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 007                                                 | RCT, doppelblind,<br>parallel, Phase IIB                                                           | Erwachsene<br>Patienten mit HIV-1-<br>Infektion ohne<br>antiretroviraler<br>Vorbehandlung mit<br>Ausgangsviruslast<br>≥ 1.000 Kopien/ml | Teil 1:<br>DOR <sup>a</sup> 100 mg<br>(n = 42)<br>EFV <sup>a</sup> 600 mg<br>(n = 43)<br>Teil 2:<br>DOR <sup>a</sup> 100 mg<br>(n = 66)<br>EFV <sup>a</sup> 600 mg<br>(n = 66)<br>Gesamt:<br>DOR <sup>a</sup> 100 mg<br>(n = 108)<br>EFV <sup>a</sup> 600 mg<br>(n = 109) | Teil 1: Dosisfindung<br>24 Wochen, mit<br>anschließender<br>Auswahl der DOR<br>100 mg Dosierung<br>über 96 Wochen<br>Teil 2: nach<br>Dosisauswahl in Teil<br>1: Rekrutierung von<br>je 66 weiteren<br>Patienten auf der<br>ausgewählten Dosis<br>Behandlungsphase je<br>Teil 1 und Teil 2: 96<br>Wochen (Teil 1 und<br>2 parallel, nicht<br>sequentiell)<br>Follow-up:<br>2 Wochen | 73 Zentren (USA: 25,<br>Deutschland: 9,<br>Australien: 6,<br>Frankreich: 6,<br>Spanien: 5,<br>Niederlande: 4,<br>Rumänien: 4,<br>Russland: 4, Kanada:<br>3, Puerto Rico: 3,<br>Belgien: 2, Polen: 2)<br>10/2012 – 03/2016 | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>Anteil Patienten mit<br>Viruslast<br>< 40 Kopien/ml zu<br>Woche 24<br><u>Patientenrelevante<br/>sekundäre<br/>Endpunkte:</u><br>AIDS-definierende<br>Ereignisse<br>Anteil Patienten mit<br>Viruslast<br>< 50 Kopien/ml zu<br>Woche 48 und 96<br>Virologisches<br>Versagen<br>CD4-Zellzahl<br>Unerwünschte<br>Ereignisse |

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

| Studie | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | Population<br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad>                                                                      | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten)                  | Studiendauer<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung>                                                                                                                                                                                                                                       | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Primärer<br>Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre<br>Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 021    | RCT, doppelblind,<br>parallel, Phase III,<br>Nicht-<br>Unterlegenheitsstudie                       | Erwachsene<br>Patienten mit HIV-1-<br>Infektion ohne<br>antiretroviraler<br>Vorbehandlung mit<br>Ausgangsviruslast<br>≥ 1.000 Kopien/ml | DOR <sup>b</sup> 100 mg<br>(n = 368)<br>EFV <sup>a</sup> 600 mg<br>(n = 366) | Behandlungsphase:<br>96 Wochen<br>anschließend nicht-<br>randomisierte<br>Verlängerungsphase:<br>alle Patienten<br>erhalten<br>DOR/3TC/TDF<br>(Langzeit-<br>untersuchung für<br>Patienten im DOR-<br>Arm und Wechsel<br>der Patienten aus<br>dem EFV-Arm auf<br>DOR/3TC/TDF)<br>Follow-up:<br>2 Wochen | 126 Zentren (USA:<br>33, Südafrika: 9,<br>Russland: 8, UK: 7,<br>Peru: 7, Deutschland:<br>6, Taiwan: 6,<br>Thailand: 6,<br>Portugal: 5, Kanada:<br>4, Chile: 4,<br>Guatemala: 4,<br>Spanien: 4, Belgien:<br>3, Kolumbien: 3,<br>Puerto Rico: 3,<br>Schweiz: 3, Mexiko:<br>3, Australien: 2,<br>Dänemark: 2, Israel:<br>2, Honduras: 1,<br>Neuseeland: 1)<br>06/2015 – 02/2018 | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>Anteil Patienten mit<br>Viruslast<br>< 50 Kopien/ml zu<br>Woche 48<br><u>Patientenrelevante<br/>sekundäre<br/>Endpunkte:</u><br>AIDS-definierende<br>Ereignisse<br>Anteil Patienten mit<br>Viruslast<br>< 50 Kopien/ml zu<br>Woche 48 und 96<br>Virologisches<br>Versagen<br>CD4-Zellzahl<br>WPAI<br>Unerwünschte<br>Ereignisse |

| Studie   | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.>                                        | Population<br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad>                                                                      | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten)                                                                                  | Studiendauer<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung>                                                                                                                 | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung                                                                                                                                                                                                                                                    | Primärer<br>Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre<br>Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 018      | RCT, doppelblind,<br>parallel, Phase III,<br>Nicht-<br>Unterlegenheitsstudie                                                              | Erwachsene<br>Patienten mit HIV-1-<br>Infektion ohne<br>antiretroviraler<br>Vorbehandlung mit<br>Ausgangsviruslast<br>≥ 1.000 Kopien/ml | DOR <sup>c</sup> 100 mg<br>(n = 385)<br>DRV <sup>c</sup> 800 mg +<br>RTV 100 mg<br>(n = 384)                                                 | Behandlungsphase:<br>96 Wochen<br>Follow-up:<br>2 Wochen                                                                                                                         | 133 Zentren (USA:<br>40, Deutschland: 12,<br>Russland: 11, UK:<br>11, Spanien: 10,<br>Frankreich: 8,<br>Australien: 6,<br>Rumänien: 6, Kanada<br>5, Chile: 5,<br>Argentinien: 4,<br>Österreich: 4, Puerto<br>Rico: 4, Dänemark:<br>3, Südafrika: 3,<br>Italien: 1)<br>12/2014 – 02/2018 | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>Anteil Patienten mit<br>Viruslast<br>< 50 Kopien/ml zu<br>Woche 48<br><u>Patientenrelevante<br/>sekundäre<br/>Endpunkte:</u><br>AIDS-definierende<br>Ereignisse<br>Anteil Patienten mit<br>Viruslast<br>< 50 Kopien/ml zu<br>Woche 96<br>Virologisches<br>Versagen<br>CD4-Zellzahl<br>Unerwünschte<br>Ereignisse |
| SPRING-1 | RCT, partiell<br>verblindet (DTG-<br>Dosierungen:<br>doppelblind, EFV:<br>offen), parallel,<br>Phase IIB, Nicht-<br>Unterlegenheitsstudie | Erwachsene<br>Patienten mit HIV-1-<br>Infektion ohne<br>antiretroviraler<br>Vorbehandlung mit<br>Ausgangsviruslast<br>≥ 1.000 Kopien/ml | DTG <sup>c</sup> 10 mg (n = 53)<br>DTG <sup>c</sup> 25 mg (n = 52)<br>DTG <sup>c</sup> 50 mg (n = 51)<br>EFV <sup>c</sup> 600 mg<br>(n = 52) | Screeningphase:<br>Bis zu 35 Tage<br>Behandlungsphase:<br>96 Wochen<br>anschließend nicht-<br>randomisierte Phase<br>(Kombination aller<br>DTG-Patienten auf<br>50 mg Dosierung) | 34 Zentren weltweit<br>(Europa: 19, USA:<br>12, Russland: 3)<br>seit 7/2009 laufend<br>(Datenbankschluss<br>für 96 Wochen-<br>Auswertung: 9/2011)                                                                                                                                       | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>Anteil Patienten mit<br>Viruslast<br>< 50 Kopien/ml zu<br>Woche 16;<br><u>Patientenrelevante<br/>sekundäre<br/>Endpunkte:</u>                                                                                                                                                                                    |



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

| Studie | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | Population<br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad>                                                                      | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten)                 | Studiendauer<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung>                                                                                | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung                                                                                                                               | Primärer<br>Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre<br>Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |                                                                                                    |                                                                                                                                         |                                                                             | Follow-up:<br>4 Wochen                                                                                                                          |                                                                                                                                                                    | AIDS-definierende<br>Ereignisse<br>Anteil Patienten mit<br>Viruslast<br>< 50 Kopien/ml zu<br>Woche 48 und 96<br>Virologisches<br>Versagen<br>CD4-Zellzahl<br>Unerwünschte<br>Ereignisse                                                                                                                         |
| SINGLE | RCT, doppelblind,<br>parallel, Phase III,<br>Nicht-<br>Unterlegenheitsstudie                       | Erwachsene<br>Patienten mit HIV-1-<br>Infektion ohne<br>antiretroviraler<br>Vorbehandlung mit<br>Ausgangsviruslast<br>≥ 1.000 Kopien/ml | DTG <sup>c</sup> 50 mg<br>(n = 422)<br>EFV <sup>c</sup> 600 mg<br>(n = 422) | Screeningphase:<br>Bis zu 28 Tage<br>Behandlungsphase:<br>96 Wochen<br>anschließend offene<br>Phase bis Woche 144<br>Follow-up: keine<br>Angabe | 136 Zentren weltweit<br>(Europa: 71, USA:<br>51, Kanada:10,<br>Australien: 4)<br>seit 2/2011 laufend<br>(Datenbankschluss<br>für 96 Wochen-<br>Auswertung: 5/2013) | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>Anteil Patienten mit<br>Viruslast<br>< 50 Kopien/ml zu<br>Woche 48<br><u>Patientenrelevante<br/>sekundäre<br/>Endpunkte:</u><br>AIDS-definierende<br>Ereignisse<br>Anteil Patienten mit<br>Viruslast<br>< 50 Kopien/ml zu<br>Woche 96<br>Virologisches<br>Versagen<br>CD4-Zellzahl |

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

| Studie   | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | Population<br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad>                                                                      | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten)                                 | Studiendauer<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung>                   | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung                                                                                                          | Primärer<br>Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre<br>Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |                                                                                                    |                                                                                                                                         |                                                                                             |                                                                                    |                                                                                                                                               | HIV-SDM<br>EQ-5D<br>Unerwünschte<br>Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| FLAMINGO | RCT, offen, parallel,<br>aktivkontrolliert,<br>Phase IIIB, Nicht-<br>Unterlegenheitsstudie         | Erwachsene<br>Patienten mit HIV-1-<br>Infektion ohne<br>antiretroviraler<br>Vorbehandlung mit<br>Ausgangsviruslast<br>≥ 1.000 Kopien/ml | DTG <sup>c</sup> 50 mg<br>(n = 243)<br>DRV <sup>c</sup> 800 mg +<br>RTV 100 mg<br>(n = 245) | Behandlungsphase:<br>96 Wochen<br>Screeningphase und<br>Follow-Up: keine<br>Angabe | 64 Zentren in<br>Deutschland,<br>Frankreich, Italien,<br>Puerto Rico,<br>Rumänien, Russland,<br>Schweiz, Spanien,<br>USA<br>10/2011 – 12/2016 | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>Anteil Patienten mit<br>Viruslast<br>< 50 Kopien/ml zu<br>Woche 48<br><u>Patientenrelevante<br/>sekundäre<br/>Endpunkte:</u><br>AIDS-definierende<br>Ereignisse<br>Anteil Patienten mit<br>Viruslast<br>< 50 Kopien/ml zu<br>Woche 96<br>Virologisches<br>Versagen<br>CD4-Zellzahl<br>Unerwünschte<br>Ereignisse |

---

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

---

| <b>Studie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Studiendesign</b><br><RCT,<br>doppelblind/einfach<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | <b>Population</b><br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad> | <b>Interventionen</b><br><b>(Zahl der</b><br><b>randomisierten</b><br><b>Patienten)</b> | <b>Studiendauer</b><br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung> | <b>Ort und Zeitraum</b><br><b>der Durchführung</b> | <b>Primärer</b><br><b>Endpunkt;</b><br><b>patientenrelevante</b><br><b>sekundäre</b><br><b>Endpunkte</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| a: In Kombination mit der Sockeltherapie aus TDF 300 mg und FTC 200 mg<br>b: Als fixe Kombination DOR 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg<br>c: In Kombination mit der Sockeltherapie aus TDF 300 mg und FTC 200 mg oder ABC 600 mg und 3TC 300 mg<br>3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; CD4: Cluster of Differentiation 4; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDM: Symptom Distress Module; TDF: Tenofoviridisoproxil; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment. |                                                                                                           |                                                                           |                                                                                         |                                                                         |                                                    |                                                                                                          |

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                              | zbAM/zVT                                                                                                                     | Brückenkompator                                                                                           | <i>ggf. weitere Spalten mit<br/>Behandlungscharakteristika<br/>z. B. Vorbehandlung,<br/>Behandlung in der Run-in-<br/>Phase etc.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</b> |                                                                                                                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 007                                                 | DOR <sup>a</sup> 100 mg<br>+<br>Sockeltherapie aus<br>TDF 300 mg/FTC<br>200 mg <sup>a</sup><br><br>jeweils einmal<br>täglich | EFV 600 mg<br>+<br>Sockeltherapie aus TDF<br>300 mg/FTC 200 mg <sup>a</sup><br><br>jeweils einmal täglich | Keine weitere antiretrovirale<br>Therapie erlaubt.<br>Weitere nicht erlaubte<br>Medikationen:<br>Boceprevir, Carbamazepine,<br>Clarithromycin, Conivaptan,<br>Grapefruitsaft, Itraconazole,<br>Pflanzliche Heilmittel,<br>Ketoconazole, Nefazodone,<br>Phenobarbital, Phenytoin,<br>Posaconazole, Rifabutin,<br>Rifampin, Telaprevir,<br>Telithromycin, Voriconazole<br>Weitere nicht erlaubte<br>Begleittherapie:<br>Astemizole, Bepridil, Cisapride,<br>Mutterkornalkaloide, Midazolam,<br>Pimozide, Triazolam,<br>Voriconazole |
| 021                                                 | Fixdosiskombination<br>aus DOR 100<br>mg/3TC 300<br>mg/TDF 300 mg<br>einmal täglich                                          | Fixdosiskombination aus<br>EFV 600 mg/TDF<br>300 mg/FTC 200 mg<br>einmal täglich                          | Keine weitere antiretrovirale<br>Therapie erlaubt.<br>Weitere nicht erlaubte<br>Medikationen (DOR-Arm):<br>Carbamazepine, Phenobarbital,<br>Phenytoin, Rifabutin, Rifampin,<br>Pflanzliche Heilmittel,<br>Johanniskraut, Modafinil,<br>Bosentan, Nafcillin,<br>Rosuvastatin,<br>Weitere nicht erlaubte<br>Medikationen (EFV-Arm):<br>Voriconazole, Cisapride,<br>Midazolam, Triazolam,<br>Mutterkornalkaloide,<br>Voriconazole, Pimozide,<br>Bepridil, Johanniskraut                                                              |

| <b>Studie</b> | <b>zbAM/zVT</b>                                                                                                                                                                           | <b>Brückenkompator</b>                                                                                                                                                             | <b>ggf. weitere Spalten mit<br/>Behandlungscharakteristika<br/>z. B. Vorbehandlung,<br/>Behandlung in der Run-in-<br/>Phase etc.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 018           | DOR 100 mg<br>+<br>Sockeltherapie aus<br>TDF 300 mg/FTC<br>200 mg FTC)<br>oder<br>Sockeltherapie aus<br>ABC 600 mg/<br>3TC 300 mg<br><br>jeweils einmal<br>täglich                        | DRV 800 mg/RTV 100<br>mg<br>+<br>Sockeltherapie aus TDF<br>300 mg/200 mg FTC<br>oder<br>Sockeltherapie aus<br>ABC 600 mg/3TC 300<br>mg<br><br>jeweils einmal täglich               | Keine weitere antiretrovirale<br>Therapie erlaubt.<br><br>Weitere nicht erlaubte<br>Medikationen (DOR-Arm):<br>Carbamazepine, Phenobarbital,<br>Phenytoin, Rifabutin, Rifampin,<br>Pflanzliche Heilmittel,<br>Johanniskraut, Modafinil,<br>Bosentan, Nafcillin, Rosuvastatin<br><br>Weitere nicht erlaubte<br>Medikationen (DRV/r-Arm):<br>Aufgrund Darunavir-Interaktion:<br>Alfuzosin, Dihydroergotamine,<br>Ergonovine, Ergotamine,<br>Methylegonovine, Cisapride,<br>Pimozide, Oral midazolam,<br>Triazolam, Johanniskraut,<br>Lovastatin, Simvastatin,<br>Sildenafil, Rifampin;<br>Aufgrund Ritonavir-Interaktion:<br>Alfuzosin HCL, Amiodarone,<br>Bepridil, Flecainide,<br>Propafenone, Quinidine,<br>Voriconazole, Astemizole,<br>Terfenadine, Dihydroergotamine,<br>Ergonovine, Ergotamine,<br>Methylegonovine, Midazolam,<br>Triazolam, Pimozide, Cispride,<br>Eletriptan |
| SPRING-1      | DTG 50 mg<br>+<br>Sockeltherapie aus<br>ABC 600 mg/3TC<br>300 mg<br>oder<br>Sockeltherapie aus<br>TDF 300 mg/FTC<br>200 mg<br>als<br>Fixdosiskombination<br><br>jeweils einmal<br>täglich | EFV 600 mg<br>+<br>Sockeltherapie aus<br>ABC 600 mg/ 3TC<br>300 mg<br>oder<br>Sockeltherapie aus<br>TDF 300 mg/FTC 200 mg<br>als Fixdosiskombination<br><br>jeweils einmal täglich | Keine weitere antiretrovirale<br>Therapie erlaubt.<br><br>Weitere nicht erlaubte<br>Medikation: Barbiturate,<br>Carbamezapine, Glitazone,<br>Glucocorticoide, Modafinil,<br>Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin<br>und Johanniskraut (Dolutegravir-<br>Arm); Astemizol, Bepridil,<br>Cisaprid, Midazolam, Pimozid,<br>Triazolam und<br>Mutterkornalkaloide (Efavirenz-<br>Arm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| SINGLE        | DTG 50 mg<br>+                                                                                                                                                                            | EFV 600 mg/TDF 300<br>mg/ FTC 200 mg<br>+<br>Placebo für DTG                                                                                                                       | Keine weitere antiretrovirale<br>Therapie erlaubt.<br><br>Weitere nicht erlaubte<br>Medikation: Induktoren des                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | zbAM/zVT                                                                                                                                                                  | Brückenkomparator                                                                                                                                                                        | ggf. weitere Spalten mit<br>Behandlungscharakteristika<br>z. B. Vorbehandlung,<br>Behandlung in der Run-in-<br>Phase etc.                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Sockeltherapie aus<br>ABC 600<br>mg/3TC 300 mg<br><br>+<br><br>Placebo für<br>EFV/FTC/TDF<br><br><br>jeweils einmal<br>täglich                                            | +<br><br>Placebo für ABC/3TC<br><br><br>jeweils einmal täglich                                                                                                                           | Enzyms CYP3A4, Inhibitoren<br>der Enzyme CYP2C9, CYP2C19,<br>CYP3A4 sowie deren Isoenzyme<br>und Wirkstoffe, die den<br>Serumspiegel von Dolutegravir<br>senken |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | DTG 50 mg<br>+<br><br>Sockeltherapie aus<br>TDF 300 mg/ FTC<br>200 mg<br>oder<br><br>Sockeltherapie aus<br>ABC 600 mg/ 3TC<br>300 mg<br><br><br>jeweils einmal<br>täglich | DRV 800 mg plus RTV<br>100 mg<br><br>+<br><br>Sockeltherapie aus TDF<br>300 mg/ FTC 200 mg<br>oder<br><br>Sockeltherapie aus ABC<br>600 mg/ 3TC 300 mg<br><br><br>jeweils einmal täglich | Keine weitere antiretrovirale<br>Therapie erlaubt.                                                                                                              |
| a: Nach initialer 24-wöchiger Dosisfindungsphase wurde die Dosierung von 100 mg ausgewählt. Für die<br>vorliegende Nutzenbewertung werden nur Patienten auf dieser zulassungskonformen Dosierung betrachtet.<br>3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; CYP: Cytochrom P450; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV:<br>Efavirenz; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RTV: Ritonavir; TDF:<br>Tenofoviridisoproxil; zbAM: zu bewertendes Arzneimittel; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                 |

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im Folgenden bei der Bezeichnung des Arzneimittels jeweils nur der dritte Partner (DOR, EFV, DRV/r bzw. DTG) genannt, auf die Ergänzung „in Kombination mit 2 NRTI“ wird verzichtet.

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen (I) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>Gruppe                                                                                                                                       | N   | Alter (Jahre)<br>Median (Range) | Geschlecht<br>w/m (%)  | Ausgangsviruslast                             |                                     | CD4-Zellzahl zu Baseline    |                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                        |     |                                 |                        | Median (Range)<br>Log <sub>10</sub> Kopien/ml | ≤ / > 100.000<br>Kopien/ml (%)      | Median (Range)<br>Zellen/μl | ≤ / > 200 Zellen/μl (%) |
| Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten <sup>a</sup>                                                                                              |     |                                 |                        |                                               |                                     |                             |                         |
| 007                                                                                                                                                    |     |                                 |                        |                                               |                                     |                             |                         |
| DOR                                                                                                                                                    | 108 | 35 (19-67)                      | 9 (8,3) / 99 (91,7)    | 4,6 (2,6-6,5)                                 | 73 (67,6) / 35 (32,4)               | 401,5 (92-1.110)            | 7 (6,5) / 101 (93,5)    |
| EFV                                                                                                                                                    | 108 | 34 (20-57)                      | 7 (6,5) / 101 (93,5)   | 4,6 (3,0-6,7)                                 | 76 (70,4) / 32 (29,6)               | 430,0 (118-1.121)           | 10 (9,3) / 98 (90,7)    |
| 021                                                                                                                                                    |     |                                 |                        |                                               |                                     |                             |                         |
| DOR                                                                                                                                                    | 364 | 32 (18-70)                      | 59 (16,2) / 305 (83,8) | 4,4 (2,4-6,1)                                 | 291 (79,9) / 73 (20,1)              | 413,5 (19-1.399)            | 44 (12,1) / 320 (87,9)  |
| EFV                                                                                                                                                    | 364 | 30 (18-69)                      | 53 (14,6) / 311 (85,4) | 4,5 (2,6-6,4)                                 | 282 (77,5) / 82 (22,5)              | 388,0 (19-1.452)            | 46 (12,6) / 318 (87,4)  |
| 018                                                                                                                                                    |     |                                 |                        |                                               |                                     |                             |                         |
| DOR                                                                                                                                                    | 383 | 33 (18-68)                      | 64 (16,7) / 319 (83,3) | 4,4 (2,0-6,4)                                 | 300 (78,3) / 83 (21,7)              | 410,0 (19-1.822)            | 42 (11,0) / 341 (89,0)  |
| DRV/r                                                                                                                                                  | 383 | 34 (18-69)                      | 57 (14,9) / 326 (85,1) | 4,4 (2,4-6,5)                                 | 308 (80,4) / 74 (19,3) <sup>b</sup> | 393,0 (19-1.303)            | 67(17,5) / 316 (82,5)   |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI                                                                                                        |     |                                 |                        |                                               |                                     |                             |                         |
| b: Für einen Patienten fehlt die Angabe.                                                                                                               |     |                                 |                        |                                               |                                     |                             |                         |
| CD4: Cluster of Differentiation 4; DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; EFV: Efavirenz; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |     |                                 |                        |                                               |                                     |                             |                         |

Tabelle 4-36 Charakterisierung der Studienpopulationen (II) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>Gruppe                                                                                                                         | N   | Ethnizität<br>weiß / nicht-weiß (%) | Region (%)<br>Afrika/Asien-Pazifik/Europa/Latein-<br>Amerika/Nordamerika | Studienabbrecher (%) |                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|
|                                                                                                                                          |     |                                     |                                                                          | bis Woche 48<br>(%)  | bis Woche 96<br>(%) |
| Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten <sup>a</sup>                                                                                |     |                                     |                                                                          |                      |                     |
| 007                                                                                                                                      |     |                                     |                                                                          |                      |                     |
| DOR                                                                                                                                      | 108 | 86 (79,6) / 22 (20,4)               | k. A. / 15 (13,9) / 59 (54,6) / k. A. / 34 (31,5)                        | k. A.                | 21 (19,4)           |
| EFV                                                                                                                                      | 108 | 87 (80,6) / 21 (19,4)               | k. A. / 15 (13,9) / 49 (45,4) / k. A. / 44 (40,7)                        | k. A.                | 24 (22,0)           |
| 021                                                                                                                                      |     |                                     |                                                                          |                      |                     |
| DOR                                                                                                                                      | 364 | 177 (48,6) / 187 (51,4)             | 37 (10,2) / 59 (16,2) / 88 (24,2) / 89 (24,5) / 91 (25,0)                | 51 (13,9)            | 68 (18,5)           |
| EFV                                                                                                                                      | 364 | 170 (46,7) / 194 (53,3)             | 27 (7,4) / 62 (17,0) / 94 (25,8) / 87 (23,9) / 94 (25,8)                 | 61 (16,7)            | 88 (24,0)           |
| 018                                                                                                                                      |     |                                     |                                                                          |                      |                     |
| DOR                                                                                                                                      | 383 | 280 (73,1) / 103 (26,9)             | 23 (6,0) / 12 (3,1) / 170 (44,4) / 38 (9,9) / 140 (36,6)                 | 56 (14,5)            | 91 (23,6)           |
| DRV/r                                                                                                                                    | 383 | 280 (73,1) / 103 (26,9)             | 22 (5,7) / 3 (0,8) / 179 (46,7) / 33 (8,6) / 146 (38,1)                  | 71 (18,5)            | 110 (28,6)          |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI                                                                                          |     |                                     |                                                                          |                      |                     |
| DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; EFV: Efavirenz; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |     |                                     |                                                                          |                      |                     |



Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen (I) – RCT mit der zVT für den adjustierten indirekten Vergleich

| Studie<br>Gruppe                                                                                                                                                                                                  | N   | Alter (Jahre)<br>Median (SD<br>bzw. Range) | Geschlecht<br>w/m (%)  | Ausgangsviruslast                             |                                | CD4-Zellzahl zu Baseline    |                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                   |     |                                            |                        | Median (Range)<br>Log <sub>10</sub> Kopien/ml | ≤ / > 100.000<br>Kopien/ml (%) | Median (Range)<br>Zellen/μl | < / ≥ 200 Zellen/μl (%) |
| Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten <sup>a</sup>                                                                                                                                                         |     |                                            |                        |                                               |                                |                             |                         |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                          |     |                                            |                        |                                               |                                |                             | < / ≥ 300/μl (%)        |
| DTG <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                  | 51  | 37,0 (8,9)                                 | 6 (11,8) / 45 (88,2)   | k. A.                                         | 39 (76,5) / 12 (23,5)          | 308,0 (189-818)             | 22 (43,1) / 29 (56,9)   |
| EFV <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                  | 50  | 40,7 (11,2)                                | 6 (12,0) / 44 (88,0)   | k. A.                                         | 39 (78,0) / 11 (22,0)          | 308,0 (115-652)             | 26 (52,0) / 24 (48,0)   |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                            |     |                                            |                        |                                               |                                |                             | < / ≥ 350/μl (%)        |
| DTG <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                  | 414 | 36,5 (10,7)                                | 66 (15,9) / 348 (84,1) | 4,67                                          | 281 (67,9) / 133 (32,1)        | 334,5 (19-1.027)            | 219 (52,9) / 195 (47,1) |
| EFV <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                  | 419 | 36,4 (10,4)                                | 63 (15,0) / 356 (85,0) | 4,70                                          | 289 (69,0) / 130 (31,0)        | 339,0 (19-1.123)            | 222 (53,0) / 197 (47,0) |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                          |     |                                            |                        |                                               |                                |                             |                         |
| DTG                                                                                                                                                                                                               | 242 | 34 (18-67)                                 | 31 (12,8) / 211 (87,2) | 4,49 (4,02-5,02)                              | 181 (74,8) / 61 (25,2)         | 390 (290-500)               | 23 (9,5) / 219 (90,5)   |
| DRV/r                                                                                                                                                                                                             | 242 | 34 (19-67)                                 | 41 (16,9) / 201 (83,1) | 4,48 (4,01-5,01)                              | 181 (75,8) / 61 (25,2)         | 400 (300-530)               | 24 (9,9) / 218 (90,1)   |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI                                                                                                                                                                   |     |                                            |                        |                                               |                                |                             |                         |
| b: SPRING-1 und SINGLE basierend auf ITT-E Population.                                                                                                                                                            |     |                                            |                        |                                               |                                |                             |                         |
| CD4: Cluster of Differentiation 4; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; ITT-E: Intention to treat exposed; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |     |                                            |                        |                                               |                                |                             |                         |

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen (II) – RCT mit der zVT für den adjustierten indirekten Vergleich

| Studie<br>Gruppe                                                                                                                            | N   | Ethnizität<br>weiß / nicht-weiß (%) | Region (%)<br>Afrika/Asien-Pazifik/Europa/Latein-<br>Amerika/Nordamerika | Therapieabbrecher (%) |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                             |     |                                     |                                                                          | bis Woche 48 (%)      | bis Woche 96 (%)        |
| Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten <sup>a</sup>                                                                                   |     |                                     |                                                                          |                       |                         |
| SPRING-1                                                                                                                                    |     |                                     |                                                                          |                       |                         |
| DTG                                                                                                                                         | 51  | 38 (74,5) / 13 (25,5) / 0           | k. A.                                                                    | k. A.                 | 5 (9,8) <sup>b</sup>    |
| EFV                                                                                                                                         | 50  | 43 (86,0) / 7 (14,0) / 0            | k. A.                                                                    | k. A.                 | 10 (19,2) <sup>b</sup>  |
| SINGLE                                                                                                                                      |     |                                     |                                                                          |                       |                         |
| DTG                                                                                                                                         | 414 | 286 (69,1) / 128 (30,9) / 0         | k. A.                                                                    | k. A.                 | 72 (17,4) <sup>b</sup>  |
| EFV                                                                                                                                         | 419 | 285 (68,8) / 133 (31,7) / 1 (0,2)   | k. A.                                                                    | k. A.                 | 109 (26,0) <sup>b</sup> |
| FLAMINGO                                                                                                                                    |     |                                     |                                                                          |                       |                         |
| DTG                                                                                                                                         | 242 | 173 (71,5) / 68 (28,1) / 1 (0,4)    | k. A.                                                                    | k. A.                 | 34 (14,1)               |
| DRV/r                                                                                                                                       | 242 | 176 (72,7) / 66 (27,3) / 0          | k. A.                                                                    | k. A.                 | 52 (21,5)               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI                                                                                             |     |                                     |                                                                          |                       |                         |
| b: Basierend auf IQWiG-Berechnung                                                                                                           |     |                                     |                                                                          |                       |                         |
| DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |     |                                     |                                                                          |                       |                         |

*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.*

### **Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Doravirin**

Die Studien 007, 021 und 018 waren internationale doppelblinde RCT bei erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion ohne antiretroviraler Vorbehandlung und einer Ausgangsviruslast  $\geq 1.000$  Kopien/ml.

In der Studie 007 wurden 108 Patienten mit DOR 100 mg und 109 Patienten mit EFV 600 mg behandelt, jeweils in Kombination mit der Sockeltherapie FTC/TDF als fixe Kombination. Die Stratifizierung erfolgte nach der Ausgangsviruslast beim Screening (HIV-1 RNA  $\leq$  oder  $> 100.000$  Kopien/ml).

In der Studie 021 bestand die Studienmedikation jeweils aus der fixen Kombination DOR 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg bzw. EFV 600 mg/TDF 300 mg/FTC 200 mg. Es wurden 368 bzw. 366 Patienten randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte nach der Ausgangsviruslast beim Screening (HIV-1 RNA  $\leq$  oder  $> 100.000$  Kopien/ml) und dem Hepatitis B und/oder C-Koinfektionsstatus (ja oder nein).

In der Studie 018 wurden 385 Patienten mit DOR 100 mg bzw. 384 Patienten mit Ritonavir (100 mg)-geboostertem DRV 800 mg behandelt, jeweils in Kombination mit der Sockeltherapie FTC/TDF oder ABC/3TC als fixe Kombination. Die Stratifizierung erfolgte nach der Ausgangsviruslast beim Screening (HIV-1 RNA  $\leq$  oder  $> 100.000$  Kopien/ml) und der Art der Sockeltherapie (FTC/TDF oder ABC/3TC).

### **Charakteristika der Patienten der Studie 007 (DOR vs. EFV)**

In der Studie 007 wurden insgesamt 99 Männer (91,7 %) und 9 Frauen (8,3 %) dem DOR-Behandlungsarm zugeteilt, während der EFV-Behandlungsarm 101 Männer (93,5 %) und 7 Frauen (6,5 %) umfasste. Der Median der Altersverteilung der Patienten betrug 35 Jahre unter DOR bzw. 34 Jahre unter EFV. Der Median der logarithmierten Ausgangsviruslast betrug in beiden Behandlungsarmen 4,6 Kopien/ml, wobei 73 Patienten (67,6 %) des DOR-Arms und 76 Patienten (70,4 %) des EFV-Arms eine Ausgangsviruslast von höchstens 100.000 Kopien/ml aufwiesen. Zu Studienbeginn lag für einen Großteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen die CD4-Zellzahl bei höchstens 200 Zellen/mm<sup>3</sup>. Die Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsarmen hatte eine weiße Hautfarbe, mit 86 Patienten (79,6 %) unter DOR und 87 Patienten (80,6 %) unter EFV. Während jeweils 15 Patienten (13,9 %) in beiden Behandlungsarmen aus dem asiatisch-pazifischen Raum stammten, enthielt der DOR-Arm 59 Patienten (54,6 %) aus Europa und 34 Patienten (31,5 %) aus Nord-Amerika. Im EFV-Arm waren 49 (45,4 %) europäische und 44 (40,7 %) nordamerikanische Patienten eingeschlossen. Die Anzahl der Studienabbrecher zu Woche 96 lag bei 21 Patienten (19,4 %) im DOR-Arm und 24 Patienten (22,0 %) im EFV-Arm.

**Charakteristika der Patienten der Studie 021 (DOR vs. EFV)**

In der Studie 021 wurden insgesamt 305 Männer (83,8 %) und 59 Frauen (16,2 %) dem DOR-Behandlungsarm zugeteilt, während der EFV-Behandlungsarm 311 Männer (85,4 %) und 53 Frauen (14,6 %) umfasste. Der Median der Altersverteilung der Patienten betrug 32 Jahre unter DOR und 30 Jahre unter EFV. Der Median der logarithmierten Ausgangsviruslast betrug 4,4 Kopien/ml unter DOR und 4,5 Kopien/ml unter EFV, wobei 291 Patienten (79,9 %) des DOR-Arms und 282 Patienten (77,5 %) des EFV-Arms eine Ausgangsviruslast von höchstens 100.000 Kopien/ml aufwiesen. Zu Studienbeginn lag für einen Großteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen eine CD4-Zellzahl von über 200 Zellen/mm<sup>3</sup> vor, mit 320 Patienten (87,9 %) im DOR-Arm bzw. 318 Patienten (87,4 %) im EFV-Arm. Der Anteil der Patienten mit weißer Hautfarbe war mit 177 Patienten (48,6 %) unter DOR und 170 Patienten (46,7 %) unter EFV vergleichbar. In beiden Behandlungsarmen waren Patienten aus den Regionen Europa/Lateinamerika und Nord-Amerika am stärksten vertreten, mit einem Anteil von insgesamt 73,3 % im DOR-Arm und 75,5 % im EFV-Arm. Die Anzahl der Studienabbrecher zu Woche 96 überwog im EFV-Arm, mit 88 Studienabbrechern (24,0 %) versus 68 Studienabbrechern im DOR-Arm (18,5 %).

**Charakteristika der Patienten der Studie 018 (DOR vs. DRV/r)**

In der Studie 018 wurden insgesamt 319 Männer (83,3 %) und 64 Frauen (16,7 %) dem DOR-Behandlungsarm zugeteilt, während der DRV/r-Behandlungsarm 326 Männer (85,1 %) und 57 Frauen (14,9 %) umfasste. Der Median der Altersverteilung der Patienten betrug 33 Jahre unter DOR respektive 34 Jahre unter DRV/r. Der Median der logarithmierten Ausgangsviruslast betrug in beiden Behandlungsarmen 4,4, wobei 300 Patienten (78,3 %) des DOR-Arms und 308 Patienten (80,4 %) des DRV/r-Arms eine Ausgangsviruslast von höchstens 100.000 Kopien/ml aufwiesen. Zu Studienbeginn lag für einen Großteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen die CD4-Zellzahl bei über 200 Zellen/mm<sup>3</sup>, mit 341 Patienten (89,0 %) im DOR-Arm bzw. 316 Patienten (82,5 %) im DRV/r-Arm. Patienten mit weißer Hautfarbe stellten in beiden Behandlungsarmen mit jeweils 280 Patienten (73,1 %) die Mehrheit dar. Europa und Nord-Amerika waren mit 81 % der Patienten im DOR-Arm und 84,4 % im DRV/r-Arm die am häufigsten vertretenen Regionen. Die Anzahl der Studienabbrecher zu Woche 96 lag bei 91 Patienten (23,6 %) im DOR-Arm und 110 Patienten (28,6 %) im DRV/r-Arm.

**Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dolutegravir**

Die Studien SPRING-1, SINGLE und FLAMINGO waren internationale RCT bei erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion ohne antiretroviraler Vorbehandlung mit Ausgangsviruslast  $\geq 1.000$  Kopien/ml.

Die Studie SPRING-1 verglich 51 Patienten unter DTG 50 mg mit 52 Patienten unter EFV 600 mg, jeweils in Kombination mit der Sockeltherapie ABC/3TC oder FTC/TDF als fixe Kombination. Die Stratifizierung erfolgte nach Screening Plasma HIV-1 RNA  $\leq 100.000$  Kopien/ml oder  $> 100.000$  Kopien/ml und der Art der Sockeltherapie (FTC/TDF oder ABC/3TC).

In der Studie SINGLE bestand die Studienmedikation jeweils aus DTG 50 mg kombiniert mit der fixen Kombination ABC/3TC bzw. der fixen Kombination EFV/FTC/TDF. Es wurden jeweils 422 Patienten pro Arm randomisiert, stratifiziert nach der Ausgangsviruslast beim Screening (HIV-1 RNA  $\leq$  oder  $>$  100.000 Kopien/ml) und der CD4-Zellzahl  $\leq$  oder  $>$  200 Zellen/ $\mu$ l.

In der Studie FLAMINGO wurden 243 Patienten mit DTG 50 mg bzw. 245 Patienten mit RTV (100 mg)-geboostertem DRV 800 mg behandelt, jeweils in Kombination mit der Sockeltherapie FTC/TDF oder ABC/3TC als fixe Kombination. Die Stratifizierung erfolgte nach der Ausgangsviruslast beim Screening (HIV-1 RNA  $\leq$  oder  $>$  100.000 Kopien/ml).

#### ***Charakteristika der Patienten der Studie SPRING-1 (DTG vs. EFV)***

In der Studie SPRING-1 wurden insgesamt 45 Männer (88 %) und 6 Frauen (12 %) dem DTG-Behandlungsarm zugeteilt, während der EFV-Behandlungsarm 44 Männer (88 %) und 6 Frauen (12 %) umfasste. Der Median der Altersverteilung der Patienten betrug 37,0 Jahre unter DTG, bzw. 40,7 Jahre unter EFV. Bei jeweils 39 Patienten (76 % bzw. 78 %) des DTG- und des EFV-Arms lag eine Ausgangsviruslast von höchstens 100.000 Kopien/ml vor. Zu Studienbeginn lag der Anteil der Patienten mit einer CD4-Zellzahl von mindestens 300 Zellen/ $\text{mm}^3$  bei 29 Patienten (57 %) im DTG-Arm bzw. 24 Patienten (48 %) im EFV-Arm. Die Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsarmen hatte eine weiße Hautfarbe, mit 38 Patienten (75 %) unter DTG und 43 Patienten (86 %) unter EFV. Die Anzahl der Therapieabbrecher zu Woche 96 lag bei 5 Patienten (9,8 %) im DTG-Arm und 10 Patienten (19,2 %) im EFV-Arm.

#### ***Charakteristika der Patienten der Studie SINGLE (DTG vs. EFV)***

In der Studie SINGLE wurden insgesamt 348 Männer (84 %) und 66 Frauen (16 %) dem DTG-Behandlungsarm zugeteilt, während der EFV-Behandlungsarm 356 Männer (85 %) und 63 Frauen (15 %) umfasste. Der Median der Altersverteilung der Patienten betrug 36,5 Jahre unter DTG respektive 36,4 Jahre unter EFV. Bei insgesamt 281 Patienten (68 %) des DTG-Arms und 289 Patienten (69 %) des EFV-Arms lag eine Ausgangsviruslast von höchstens 100.000 Kopien/ml vor. Zu Studienbeginn lag der Anteil der Patienten mit einer CD4-Zellzahl von über 350 Zellen/ $\text{mm}^3$  bei 195 Patienten (47 %) im DTG-Arm bzw. 197 Patienten (47 %) im EFV-Arm. Die Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsarmen hatte eine weiße Hautfarbe, mit 286 Patienten (69 %) unter DTG und 285 Patienten (68 %) unter EFV. Die Anzahl der Therapieabbrecher zu Woche 96 lag bei 72 Patienten (17 %) im DTG-Arm und 109 Patienten (26 %) im EFV-Arm.

#### ***Charakteristika der Patienten der Studie FLAMINGO (DTG vs. DRV/r)***

In der Studie FLAMINGO wurden insgesamt 211 Männer (87 %) und 31 Frauen (13 %) dem DTG-Behandlungsarm zugeteilt, während der DRV/r-Behandlungsarm 201 Männer (83 %) und 41 Frauen (17 %) umfasste. Der Median der Altersverteilung der Patienten betrug in beiden Studienarmen 34 Jahre. Bei insgesamt 181 Patienten (75 %) des DTG- und DRV/r-Arms lag eine Ausgangsviruslast von höchstens 100.000 Kopien/ml vor. Zu Studienbeginn lag der Anteil der Patienten mit einer CD4-Zellzahl von mindestens 200 Zellen/ $\mu$ l bei 219 Patienten (90 %) im DTG-Arm bzw. 218 Patienten (90 %) im DRV/r-Arm. Die Mehrheit der Patienten in beiden

Behandlungsarmen hatte eine weiße Hautfarbe, mit 173 Patienten (71 %) unter DTG und 176 Patienten (73 %) unter DRV/r. Die Anzahl der Therapieabbrecher zu Woche 96 lag bei 24 Patienten (9,9 %) im DTG-Arm und 42 Patienten (17,3 %) im DRV/r-Arm.

### **Eignung für Meta-Analysen**

Insgesamt waren die genannten Studien ähnlich im Studiendesign, dem Patientenkollektiv und der Fragestellung. Die Studien werden somit aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen als ausreichend vergleichbar angesehen, weshalb im Folgenden eine Meta-Analyse jeweils für die Studien zu DOR (007+021) sowie für DTG (SPRING-1+SINGLE) durchgeführt wird. Die Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form erfolgt auf Endpunktebene anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität.

### **Eignung für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG**

Insgesamt waren die genannten Studien ähnlich im Studiendesign, dem Patientenkollektiv und der Fragestellung. Die Studien werden somit als hinreichend ähnlich angesehen, weshalb im Folgenden ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wird. Sofern verfügbar, werden die Ergebnisse zu Woche 48 und Woche 96 verglichen. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden primär die Ergebnisse zu Woche 96 herangezogen.

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

Die in den Studien eingesetzten Wirkstoffe und Dosierungen entsprechen den jeweiligen Fachinformationen. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien als auch der oben beschriebenen Patientencharakteristika wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben angesehen.

#### 4.3.2.1.2.2 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 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT

| Studie                                                                        | Adäquate Erzeugung<br>der Randomisierungs-<br>sequenz | Verdeckung der<br>Gruppenzuteilung | Verblindung |                         | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte | Verzerrungspotenzial<br>auf Studienebene |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------|-------------------------|------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|
|                                                                               |                                                       |                                    | Patient     | Behandelnde<br>Personen |                                          |                            |                                          |
| Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten                                  |                                                       |                                    |             |                         |                                          |                            |                                          |
| 007                                                                           | ja                                                    | ja                                 | ja          | ja                      | ja                                       | ja                         | niedrig                                  |
| 021                                                                           | ja                                                    | ja                                 | ja          | ja                      | ja                                       | ja                         | niedrig                                  |
| 018                                                                           | ja                                                    | ja                                 | ja          | ja                      | ja                                       | ja                         | niedrig                                  |
| SPRING-1                                                                      | ja                                                    | ja                                 | nein        | nein                    | ja                                       | ja                         | niedrig                                  |
| SINGLE                                                                        | ja                                                    | ja                                 | ja          | ja                      | ja                                       | ja                         | niedrig                                  |
| FLAMINGO                                                                      | ja                                                    | ja                                 | nein        | nein                    | ja                                       | ja                         | niedrig                                  |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. |                                                       |                                    |             |                         |                                          |                            |                                          |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

#### Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für alle eingeschlossenen Studien als niedrig eingestuft. Die fehlende Verblindung in den Studien SPRING-1 und FLAMINGO führt nicht zu einer abweichenden Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene, sondern wird bei der Betrachtung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktniveau berücksichtigt. Dies entspricht der Einschätzung des IQWiG in der Nutzenbewertung zu DTG (15).

#### 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 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Mortalität | AIDS-definierende Ereignisse | Viruslast < 50 Kopien/ml | Virologisches Versagen | CD4-Zellzahl | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Unerwünschte Ereignisse |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------|--------------------------|------------------------|--------------|------------------------------------|-------------------------|
| <b>Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |                              |                          |                        |              |                                    |                         |
| 007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ja         | nein                         | ja                       | ja <sup>a</sup>        | ja           | nein                               | ja                      |
| 021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ja         | ja                           | ja                       | ja <sup>a</sup>        | ja           | ja <sup>b</sup>                    | ja                      |
| 018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ja         | ja                           | ja                       | ja <sup>a</sup>        | ja           | nein                               | ja                      |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ja         | ja                           | ja                       | ja <sup>a</sup>        | ja           | nein                               | ja                      |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ja         | ja                           | ja                       | ja <sup>a</sup>        | ja           | nein                               | ja                      |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ja         | nein                         | ja                       | ja <sup>a</sup>        | ja           | nein                               | ja                      |
| <p>a: Da die Operationalisierungen für diesen Endpunkt sehr stark zwischen den Studien abweichen, werden keine adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt.</p> <p>b: Es liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, die einen adjustierten indirekten Vergleich ermöglichen.</p> <p>AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.</p> |            |                              |                          |                        |              |                                    |                         |

##### 4.3.2.1.3.1 Endpunkte – 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.**

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.



**4.3.2.1.3.1.1 Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Tabelle 4-41: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie   | Doravirin | Dolutegravir | Efavirenz | Darunavir |
|----------------|----------|-----------|--------------|-----------|-----------|
| 2              | 007      | •         |              | •         |           |
|                | 021      | •         |              | •         |           |
| 1              | 018      | •         |              |           | •         |
| 2              | SPRING-1 |           | •            | •         |           |
|                | SINGLE   |           | •            | •         |           |
| 1              | FLAMINGO |           | •            |           | •         |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

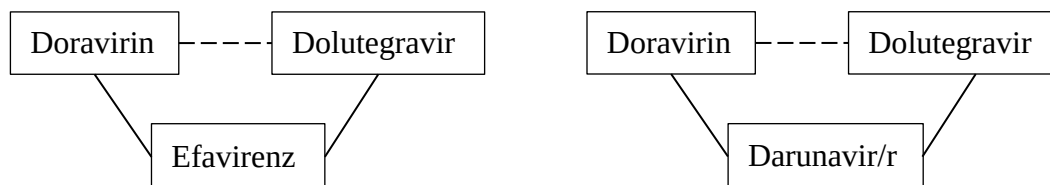


Abbildung 8: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG, Brückenkompator EFV oder DRV/r, jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie, bestehend aus zwei NRTI

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Mortalität

| Studie                                              | Operationalisierung                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</b> |                                                                                                                                               |
| 007                                                 | Die Gesamtmortalität ist operationalisiert als Anteil der Todesfälle, die zwischen dem Behandlungsstart und Woche 48 bzw. Woche 96 auftraten. |
| 021                                                 | Die Gesamtmortalität ist operationalisiert als Anteil der Todesfälle, die zwischen dem Behandlungsstart und Woche 48 bzw. Woche 96 auftraten. |
| 018                                                 | Die Gesamtmortalität ist operationalisiert als Anteil der Todesfälle, die zwischen dem Behandlungsstart und Woche 48 bzw. Woche 96 auftraten. |
| SPRING-1                                            | Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 48 bzw. Woche 96 gemeldet wurden.                                     |
| SINGLE                                              | Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 48 bzw. Woche 96 gemeldet wurden.                                     |
| FLAMINGO                                            | Die Gesamtmortalität ist operationalisiert als Anteil der Todesfälle, die zwischen dem Behandlungsstart und Woche 48 bzw. Woche 96 auftraten. |

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                            | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 007                                                               | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| 021                                                               | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| 018                                                               | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SPRING-1                                                          | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SINGLE                                                            | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| FLAMINGO                                                          | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Mortalität wird objektiv erhoben und eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzuteilung ist nicht möglich. Die Auswertung erfolgte in allen Studien adäquat nach dem ITT-Prinzip. Konkret wurde hier die Anzahl der Todesfälle über UE anhand der ASAT oder Safety-Population ausgewertet und umfassen damit alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Da keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, wird das Verzerrungspotential für alle Studien als niedrig bewertet.

*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.*

*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.*

**Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via EFV als Brückenkomparator**Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gesamtmortalität zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied                      |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|-----------------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko <sup>b</sup> [95 %-KI] | p-Wert <sup>c</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |              |                              |     |                              |                                         |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 108          | 0 (0,0)                      | 108 | 0 (0,0)                      | 1,00 [0,02; 49,94]                      | -                   |
| 021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 364          | 0 (0,0)                      | 364 | 2 (0,5)                      | 0,20 [0,01; 4,15]                       | -                   |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |                              |     |                              | 0,33 [0,03; 3,19]                       | 0,341               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |              |                              |     |                              |                                         |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 414          | 0 (0,0)                      | 419 | 2 (0,5)                      | 0,20 [0,01; 4,20]                       | -                   |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 51           | 0 (0,0)                      | 50  | 0 (0,0)                      | 0,98 [0,02; 48,48]                      | -                   |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |                              |     |                              | 0,33 [0,03; 3,21]                       | 0,342               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |                              |     |                              | 1,00 [0,04; 24,48]                      | > 0,999             |
| <p>a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI</p> <p>b: Unter Verwendung des Peto-OR würden Studien mit keinem Ereignis in beiden Armen für die Meta-Analyse ausgeschlossen werden. Daher wird hier abweichend vom sonstigen Vorgehen in diesem Dossier nicht das Peto-OR, sondern das RR mit einer Nullzellenkorrektur (Korrekturwert von 0,5 wird zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert) berechnet.</p> <p>c: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko.</p> |              |                              |     |                              |                                         |                     |

Insgesamt traten bis Woche 48 in den untersuchten Studien 4 Todesfälle auf: 2 (0,5 %) unter EFV in der Studie 021 und 2 (0,5%) unter EFV in der Studie SINGLE. Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und EFV (RR [95 %-KI]: 0,33 [0,03; 3,19],  $p = 0,341$ ). Abbildung 9 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SPRING-1 und SINGLE ist ebenfalls homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG und EFV (RR [95 %-KI]: 0,33 [0,03; 3,21],  $p = 0,342$ ). Abbildung 10 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zu Woche 48 (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,04; 24,48],  $p > 0,999$ ).

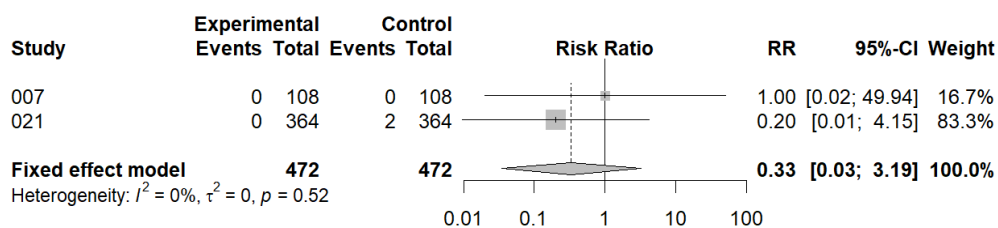


Abbildung 9: Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV

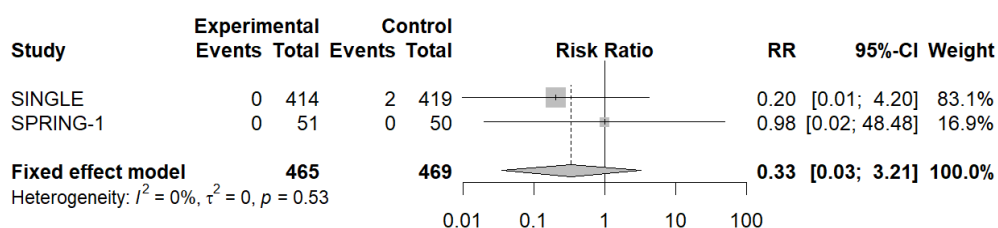


Abbildung 10: Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtmortalität zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied                      |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|-----------------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko <sup>b</sup> [95 %-KI] | p-Wert <sup>c</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |              |                              |     |                              |                                         |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 108          | 0 (0,0)                      | 108 | 0 (0,0)                      | 1,00 [0,02; 49,94]                      | -                   |
| 021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 364          | 0 (0,0)                      | 364 | 2 (0,5)                      | 0,20 [0,01; 4,15]                       | -                   |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |                              |     |                              | 0,33 [0,03; 3,19]                       | 0,341               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |              |                              |     |                              |                                         |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 414          | 0 (0,0)                      | 419 | 2 (0,5)                      | 0,20 [0,01; 4,20]                       | -                   |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 51           | 1 (2,0)                      | 50  | 0 (0,0)                      | 2,94 [0,12; 70,53]                      | -                   |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |                              |     |                              | 0,67 [0,11; 3,99]                       | 0,655               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |                              |     |                              | 0,50 [0,03; 8,96]                       | 0,639               |
| <p>a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI</p> <p>b: Unter Verwendung des Peto-OR würden Studien mit keinem Ereignis in beiden Armen für die Meta-Analyse ausgeschlossen werden. Daher wird hier abweichend vom sonstigen Vorgehen in diesem Dossier nicht das Peto-OR, sondern das RR mit einer Nullzellenkorrektur (Korrekturwert von 0,5 wird zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert) berechnet.</p> <p>c: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko.</p> |              |                              |     |                              |                                         |                     |

Bis Woche 96 traten in den untersuchten Studien 5 Todesfälle auf: 2 (0,5 %) unter EFV in Studie 021, 2 (0,5 %) unter EFV in Studie SINGLE und 1 (2,0 %) unter DTG in Studie SPRING-1.

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und EFV (RR [95 %-KI]: 0,33 [0,03; 3,19],  $p = 0,341$ ). Abbildung 11 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SPRING-1 und SINGLE ist vernachlässigbar heterogen ( $I^2 = 30\%$ ); der Heterogenitätstest liegt bei  $p = 0,23$ , weshalb die statistische Zusammenfassung durchgeführt wurde. Im Ergebnis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DTG und EFV (RR [95 %-KI]: 0,67 [0,11; 3,99],  $p = 0,655$ ). Abbildung 12 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zu Woche 96 (RR [95 %-KI]: 0,50 [0,03; 8,96],  $p = 0,639$ ).

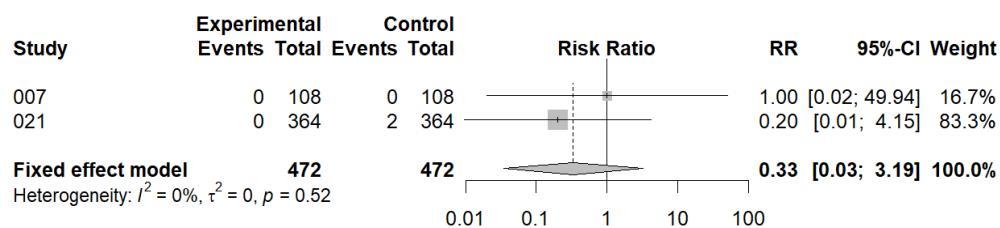


Abbildung 11: Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV

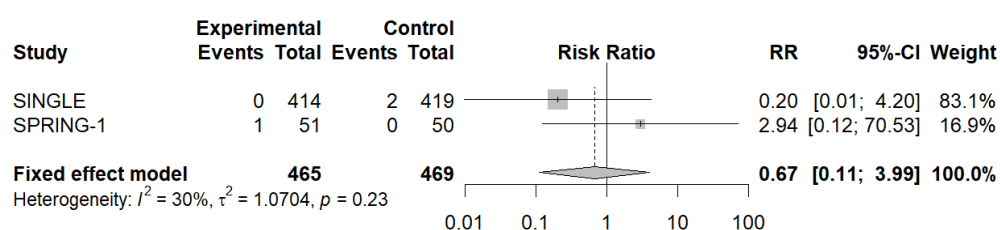


Abbildung 12: Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV

**Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r als Brückenkompator**

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gesamtmortalität zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | DOR bzw. DTG |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied                      |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-------|------------------------------|-----------------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko <sup>b</sup> [95 %-KI] | p-Wert <sup>c</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              |                              |       |                              |                                         |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 383          | 1 (0,3)                      | 383   | 0 (0,0)                      | 3,00 [0,12; 73,41]                      | 0,501               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              |                              |       |                              |                                         |                     |
| FLAMINGO <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 242          | 0 (0,0)                      | 242   | 0 (0,0)                      | 1,00 [0,02; 50,19]                      | > 0,999             |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |              |                              |       |                              | 3,00 [0,02; 470,65]                     | 0,670               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Unter Verwendung des Peto-OR würden Studien mit keinem Ereignis in beiden Armen für die Meta-Analyse ausgeschlossen werden. Daher wird hier abweichend vom sonstigen Vorgehen in diesem Dossier nicht das Peto-OR, sondern das RR mit einer Nullzellenkorrektur (Korrekturwert von 0,5 wird zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert) berechnet.<br>c: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>d: Clotet et al., 2014 (20): Es traten keine Todesfälle in der Studie auf.<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko. |              |                              |       |                              |                                         |                     |

Bis Woche 48 trat in Studie 018 insgesamt ein Todesfall (0,3 %) in der DOR-Gruppe auf. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 3,00 [0,12; 73,41], p = 0,501.

In der Studie FLAMINGO traten bis Woche 48 keine Todesfälle auf. Das RR [95 %-KI], das mit Hilfe einer Nullzellenkorrektur berechnet wurde, zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 1,00 [0,02; 50,19], p > 0,999.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zu Woche 48 (RR [95 %-KI]: 3,00 [0,02; 470,65], p = 0,670).



Tabelle 4-47: Ergebnisse für Gesamtmortalität zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | DOR bzw. DTG |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied        |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-------|------------------------------|---------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Peto-Odds Ratio [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |       |                              |                           |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 383          | 3 (0,8)                      | 383   | 1 (0,3)                      | 2,72 [0,38; 19,40]        | 0,318               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |       |                              |                           |                     |
| FLAMINGO <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 242          | 1 (0,4)                      | 242   | 0 (0,0)                      | 7,39 [0,15; 372,38]       | 0,317               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |                              |       |                              | 0,37 [0,00; 29,54]        | 0,655               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>c: Molina et al., 2015 (21): Ein Patient in der DTG-Gruppe beging Suizid nach Woche 48.<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |              |                              |       |                              |                           |                     |

Bis Woche 96 traten in Studie 018 insgesamt 4 Todesfälle auf: 3 Todesfälle (0,8 %) in der DOR-Gruppe und ein Todesfall (0,3 %) in der DRV/r-Gruppe. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 2,72 [0,38; 19,40], p = 0,318.

In der Studie FLAMINGO trat bis Woche 96 insgesamt ein Todesfall (0,4 %) in der DTG-Gruppe auf. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 7,39 [0,15; 372,38], p = 0,317.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zu Woche 96 (Peto-OR [95 %-KI]: 0,37 [0,00; 29,54], p = 0,655).

**4.3.2.1.3.1.2 AIDS-definierende Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Tabelle 4-48: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie   | Doravirin | Dolutegravir | Efavirenz | Darunavir |
|----------------|----------|-----------|--------------|-----------|-----------|
| 1              | 007      | -         |              | -         |           |
|                | 021      | •         |              | •         |           |
| 1              | 018      | •         |              |           | •         |
| 2              | SPRING-1 |           | •            | •         |           |
|                | SINGLE   |           | •            | •         |           |
| 0              | FLAMINGO |           | -            |           | -         |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

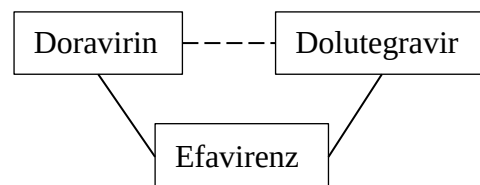


Abbildung 13: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG, Brückenkompator EFV, jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie, bestehend aus zwei NRTI

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von AIDS-definierenden Ereignissen

| Studie                                                                                                                                                                                                                 | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</b>                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 007                                                                                                                                                                                                                    | Keine Information zum Endpunkt verfügbar.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 021                                                                                                                                                                                                                    | <p>Das Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen (CDC-Definition) nach Behandlungsstart wurde als unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Es werden die Ereignisse der Kategorie C herangezogen.</p> <p>AIDS-definierende Erkrankungen nach der CDC-Klassifikation von 2014 (9):</p> <p>Multiple oder wiederkehrende bakterielle Infektionen, Candidose der Bronchien, Trachea oder Lunge, Candidose des Oesophagus, Invasiver Gebärmutterhalskrebs, Disseminierte oder extrapulmonale Coccidioidomycose, Extrapulmonale Cryptococcose, Chronische intestinale Cryptosporidiose, CMV-Infektion (außer Leber, Milz oder Lymphknoten), CMV-Retinitis (mit Visusverlust), Enzephalopathie, Herpes simplex Infektion mit chronischer Ulzera (&gt; 1 Monat), Bronchitis, Pneumonitis oder Oesophagitis, Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose, Chronische intestinale Isosporiasis (&gt; 1 Monat), Kaposi-Sarkom, Lymphom (Burkitt, immunoblastisch oder primär zerebral), Mycobacterium avium complex, Mycobacterium kansasii oder andere oder nicht identifizierte Mycobacterium-Spezies (disseminiert oder extrapulmonal), Infektion mit Mycobacterium tuberculosis (pulmonal, disseminiert oder extrapulmonal), Pneumonie durch Pneumocystis jirovecii, Wiederkehrende Pneumonie (&gt; 2 innerhalb eines Jahres), Fortschreitende multifokale Leukoencephalopathie, Wiederkehrende Salmonellen-Septikämie, Zerebrale Toxoplasmose, Wasting-Syndrom</p> |
| 018                                                                                                                                                                                                                    | <p>Das Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen (CDC-Definition) nach Behandlungsstart wurde als unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Es werden die Ereignisse der Kategorie C herangezogen.</p> <p>AIDS-definierende Erkrankungen wurden nach der CDC-Klassifikation von 2014 definiert (siehe Studie 021).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                               | AIDS-definierende Ereignisse (CDC Kategorie C Ereignisse) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                 | AIDS-definierende Ereignisse (CDC Kategorie C Ereignisse) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                               | Keine Information zum Endpunkt verfügbar.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>a: aus IQWiG-Nutzenbewertung Dolutegravir</p> <p>AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für AIDS-definierende Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                                                                 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene     | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 007                                                                                                    | Keine Information zum Endpunkt verfügbar. |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| 021                                                                                                    | niedrig                                   | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| 018                                                                                                    | niedrig                                   | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SPRING-1                                                                                               | niedrig                                   | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SINGLE                                                                                                 | niedrig                                   | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| FLAMINGO                                                                                               | Keine Information zum Endpunkt verfügbar. |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                                           |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse wird in den klinischen Studien im Rahmen der UE dokumentiert. UE sind grundsätzlich subjektiv berichtete Endpunkte, weshalb eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht ausgeschlossen werden kann. Da die Einstufung in AIDS-definierende Ereignisse jedoch nicht allein auf subjektiven Kriterien basiert, wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung nicht als erhöht angesehen. In allen Studien werden UE anhand der ASAT oder Safety-Population ausgewertet und umfassen damit alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Da keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, wird das Verzerrungspotential für alle Studien als niedrig bewertet.

*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.*

*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.*

### Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via EFV als Brückenkompator

Tabelle 4-51: Ergebnisse für AIDS-definierende Ereignisse zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                            | DOR bzw. DTG                 |                                 | EFV |                                 | Gruppenunterschied           |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-----|---------------------------------|------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                   | N                            | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | N   | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Peto-Odds Ratio<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                                                       |                              |                                 |     |                                 |                              |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                                                               | 364                          | 0 (0,0)                         | 364 | 1 (0,27)                        | 0,14 [0,00; 6,82]            | 0,317               |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                                 |     |                                 |                              |                     |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                                                       |                              |                                 |     |                                 |                              |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                                            | Keine Information verfügbar. |                                 |     |                                 |                              |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                                          | Keine Information verfügbar. |                                 |     |                                 |                              |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                                 |     |                                 | -                            |                     |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                 |                              |                                 |     |                                 | Keine Berechnung möglich.    |                     |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                              |                                 |     |                                 |                              |                     |

In der Studie 021 trat bis Woche 48 unter DOR kein AIDS-definierendes Ereignis auf, im EFV-Arm wurde insgesamt 1 Patient (0,27 %) mit AIDS-definierenden Ereignissen dokumentiert. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,14 [0,00; 6,82], p = 0,317.

Zu AIDS-definierenden Ereignissen zu Woche 48 wurden in den Studien SINGLE und SPRING-1 keine Informationen identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für AIDS-definierende Ereignisse zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV

| Studie                                                                                                                                                                                                       | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied        |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|---------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                              | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Peto-Odds Ratio [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                  |              |                              |     |                              |                           |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                          | 364          | 0 (0,0)                      | 364 | 2 (0,55)                     | 0,14 [0,01; 2,16]         | 0,157               |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              |                           |                     |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                  |              |                              |     |                              |                           |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                       | 414          | 5 (1,2)                      | 419 | 5 (1,2)                      | 1,01 [0,30; 3,52]         | -                   |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                     | 51           | 1 (2,0)                      | 50  | 0 (0,0)                      | 7,25 [0,14; 365,22]       | -                   |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              | 1,21 [0,37; 3,98]         | 0,750               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                            |              |                              |     |                              | 0,11 [0,01; 2,27]         | 0,154               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |              |                              |     |                              |                           |                     |

In der Studie 021 trat bis Woche 96 unter DOR kein AIDS-definierendes Ereignis auf, im EFV-Arm wurden insgesamt 2 Patienten mit AIDS-definierenden Ereignissen (0,55 %) dokumentiert. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,14 [0,01; 2,16], p = 0,157.

In der Studie SINGLE wurden jeweils 5 Patienten (1,2 %) unter DTG bzw. EFV mit AIDS-definierenden Ereignissen bis Woche 96 in beiden Behandlungsarmen berichtet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Peto-OR [95 %-KI]: 1,01 [0,30; 3,52]).

In der Studie SPRING-1 hatte insgesamt ein Patient (2,0 %) in der DTG-Gruppe AIDS-definierende Ereignisse bis Woche 96. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Peto-OR [95 %-KI]: 7,25 [0,14; 365,22]).

Die Meta-Analyse der Studien SPRING-1 und SINGLE ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG und EFV (Peto-OR [95 %-KI]: 1,21 [0,37; 3,98], p = 0,750). Abbildung 14 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse zu Woche 96 (RR [95 %]: 0,11 [0,01; 2,27], p = 0,154).

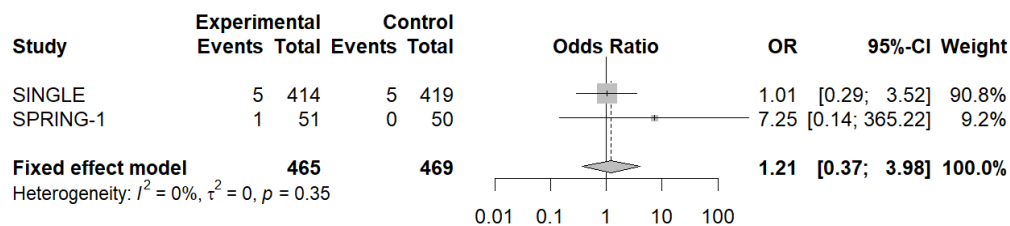


Abbildung 14: Meta-Analyse für AIDS-definierende Ereignisse aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV

### Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r als Brückenkomparator

Tabelle 4-53: Ergebnisse für AIDS-definierende Ereignisse zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                     | DOR bzw. DTG                 |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied        |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|---------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                            | N                            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Peto-Odds Ratio [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                              |                              |                              |       |                              |                           |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                        | 383                          | 0 (0,0)                      | 383   | 4 (1,0)                      | 0,13 [0,02; 0,96]         | 0,045               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                              |                              |                              |       |                              |                           |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                   | Keine Information verfügbar. |                              |       |                              |                           |                     |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                          |                              |                              |       |                              | Keine Berechnung möglich. |                     |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                              |                              |       |                              |                           |                     |

In der Studie 018 trat bis Woche 48 unter DOR kein AIDS-definierendes Ereignis auf, im DRV/r-Arm wurden insgesamt 4 Patienten (1,0 %) mit AIDS-definierenden Ereignissen dokumentiert. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DOR gegenüber DRV/r: 0,13 [0,02; 0,96],  $p = 0,045$ .

Für AIDS-definierende Ereignisse wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO zu Woche 48 identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für AIDS-definierende Ereignisse zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                     | DOR bzw. DTG                 |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied        |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|---------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                            | N                            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Peto-Odds Ratio [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                              |                              |                              |       |                              |                           |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                        | 383                          | 0 (0,0)                      | 383   | 6 (1,6)                      | 0,13 [0,03; 0,67]         | 0,014               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                              |                              |                              |       |                              |                           |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                   | Keine Information verfügbar. |                              |       |                              |                           |                     |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                          |                              |                              |       |                              | Keine Berechnung möglich. |                     |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                              |                              |       |                              |                           |                     |

In der Studie 018 trat bis Woche 96 unter DOR kein AIDS-definierendes Ereignis auf, im DRV/r-Arm wurden insgesamt 6 Patienten (1,6 %) mit AIDS-definierenden Ereignissen dokumentiert. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DOR gegenüber DRV/r: 0,13 [0,03; 0,67],  $p = 0,014$ .

Zu AIDS-definierenden Ereignissen zu Woche 96 wurden keine Informationen in Studie FLAMINGO identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.



**4.3.2.1.3.1.3 Virologisches Ansprechen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie   | Doravirin | Dolutegravir | Efavirenz | Darunavir |
|----------------|----------|-----------|--------------|-----------|-----------|
| 2              | 007      | •         |              | •         |           |
|                | 021      | •         |              | •         |           |
| 1              | 018      | •         |              |           | •         |
| 2              | SPRING-1 |           | •            | •         |           |
|                | SINGLE   |           | •            | •         |           |
| 1              | FLAMINGO |           | •            |           | •         |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



Abbildung 15: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG, Brückenkomparator EFV oder DRV/r, jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie, bestehend aus zwei NRTI

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Virologisches Ansprechen

| Studie                                              | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 007                                                 | <p>Der Endpunkt virologisches Ansprechen ist definiert als der Anteil an Patienten, deren HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml gemessen mit dem Abbott RealTime HIV-1 Assay im jeweiligen Studienintervall blieb. Fehlende Werte wurden mit dem FDA Snapshot Ansatz behandelt:</p> <p>Fehlt der Wert im Studienintervall aufgrund einer der folgenden Gründe, so wird der Patient als Non-Responder gezählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <math>\geq 50</math> Kopien/ml, oder</li> <li>- fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster <ul style="list-style-type: none"> <li>o aufgrund fehlender Wirksamkeit oder</li> <li>o aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <math>\geq 50</math> Kopien/ml</li> </ul> </li> </ul> <p>Fehlt der Wert im Studienintervall aufgrund eines der folgenden Gründe, so wird der Patient als fehlender Wert gezählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapieabbruch aufgrund UE oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert)</li> <li>- 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 &lt; 50 Kopien/ml</li> <li>- unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster</li> </ul>                 |
| 021                                                 | <p>Der Endpunkt virologisches Ansprechen ist definiert als der Anteil an Patienten, deren HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml gemessen mit dem Abbott RealTime HIV-1 Assay blieb. Fehlende Werte wurden mit dem FDA Snapshot Ansatz behandelt. Definition wie in Studie 007.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 018                                                 | <p>Der Endpunkt virologisches Ansprechen ist definiert als der Anteil an Patienten, deren HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml gemessen mit dem Abbott RealTime HIV-1 Assay blieb. Fehlende Werte wurden mit dem FDA Snapshot Ansatz behandelt. Definition wie in Studie 007.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| SPRING-1                                            | <p>Die Responderrate wurde nach dem TLOVR<sup>a</sup> (Time to Loss of Virologic Response)-Algorithmus bestimmt: TLOVR-Rate = Anteil der Responder zu Woche 48 an allen Patienten des ITT-E Kollektivs.</p> <p>Ein Patient wird als Responder definiert, falls im bisherigen Studienverlauf kein virologisches Versagen nach dem TLOVR-Algorithmus (s.u.) vorliegt, d.h. ein Responder weist eine Viruslast von &lt; 50 Kopien/ml auf, und es liegen keine Ereignisse vor, die gemäß des TLOVR-Algorithmus ein virologisches Versagen definieren. Ein Non-Responder hingegen ist ein Patient, dessen Therapie nach den TLOVR-Kriterien als Versagen klassifiziert wird.</p> <p>TLOVR-Algorithmus:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Für die folgenden Punkte 2 und 3 werden nur Studienzeitpunkte mit vorliegenden Werten zur Viruslast betrachtet, Studienzeitpunkte mit fehlenden Werten werden nicht berücksichtigt für die Klassifizierung Responder/Non-Responder</li> <li>2) Hat ein Patient im bisherigen Studienverlauf keine zwei aufeinander folgende Viruslastwerte &lt; 50 Kopien/ml aufgewiesen vor Eintreten eines der folgenden Ereignisse, wird er als Non-Responder zum Zeitpunkt des Studienbeginns eingestuft: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Tod</li> <li>b. Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up</li> <li>c. Einnahme einer neuen antiretroviralen Substanz, die laut Protokoll verboten ist</li> <li>d. Es handelt sich um den letzten Studienzeitpunkt des Patienten</li> </ol> </li> </ol> |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>3) Hat ein Patient Viruslastwerte <math>&lt; 50</math> Kopien/ml zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten vorliegen, gilt als Zeitpunkt des virologischen Versagens derjenige Studienzeitpunkt, an dem das erste der folgenden Ereignisse auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Tod</li> <li>b. Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up</li> <li>c. Einnahme einer neuen antiretroviralen Substanz, die laut Protokoll verboten ist</li> <li>d. Erster Zeitpunkt der Messung mit einer Viruslast <math>\geq 50</math> Kopien/ml, wobei <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Werte der Viruslast zu zwei aufeinander folgenden Zeitpunkten <math>\geq 50</math> Kopien/ml vorliegen</li> <li>ii. Viruslast <math>\geq 50</math> Kopien/ml mit nachfolgendem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up</li> </ul> </li> </ul> <p>4) Gehen dem Zeitpunkt des virologischen Versagens (wie oben definiert) einer oder mehrere Studienzeitpunkte mit fehlenden Werten voraus, wird der Zeitpunkt des virologischen Versagens durch den ersten dieser Zeitpunkte mit fehlenden Werten definiert.</p> |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Der Endpunkt virologisches Ansprechen ist definiert als der Anteil an Patienten, deren HIV-1 RNA $< 50$ Kopien/ml blieb. Fehlende Werte wurden mit dem FDA Snapshot Ansatz behandelt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Der Endpunkt virologisches Ansprechen ist definiert als der Anteil an Patienten, deren HIV-1 RNA $< 50$ Kopien/ml blieb. Fehlende Werte wurden gemäß dem FDA Snapshot Ansatz behandelt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>a: IQWiG Nutzenbewertung Dolutegravir (15): „Die TLOVR und MSDF Analysearten unterscheiden sich insbesondere hinsichtlich des Umgangs mit fehlenden Werten und der Definition des virologischen Ansprechens bzw. Versagens. [...] Das Ergebnis der SPRING-1-Studie nach MDF zeigt eine leicht geringere Ansprechrate für Dolutegravir und einen geringeren Unterschied zwischen den Gruppen als das Ergebnis nach TLOVR. Insgesamt wirkten sich diese unterschiedlichen Analysearten jedoch nicht bedeutend auf das Ergebnis der Meta-Analyse aus. Daher wird die Meta-Analyse der Studien SPRING-1 (TLOVR) und SINGLE (MSDF) [...] herangezogen.“</p> <p>FDA: Food and Drug Administration, HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; ITT: Intention to treat; ITT-E: Intention to treat exposed; NC=F: Non-Completer=Failure; MSDF: Missing, Switch or Discontinuation = Failure; RNA: Ribonukleinsäure; TLOVR: Time to Loss of Virologic Response.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Virologisches Ansprechen in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                            | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 007                                                               | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| 021                                                               | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| 018                                                               | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SPRING-1                                                          | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SINGLE                                                            | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| FLAMINGO                                                          | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Virologisches Ansprechen wird objektiv erhoben und eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzuteilung ist nicht möglich. Die Auswertung erfolgte in allen Studien adäquat nach dem ITT-Prinzip. Da keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, wird das Verzerrungspotential für alle Studien als niedrig bewertet.

Für die Studien 007, 018 und 021 wurde das Full Analysis Set (FAS) verwendet, welches der ITT-Population entspricht, und die Ergebnisse aus den Studien SINGLE und SPRING-1 basieren auf der Intention to treat exposed (ITT-E) Population. Für Studie FLAMINGO wurde die ITT-Population verwendet.

*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.*

*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.*

### Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via EFV als Brückenkompator

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                       | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                              | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                  |              |                              |     |                              |                            |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                          | 108          | 85 (78,7)                    | 108 | 89 (82,4)                    | 0,96 [0,84; 1,09]          | -                   |
| 021                                                                                                                                                                                                          | 364          | 307 (84,3)                   | 364 | 294 (80,8)                   | 1,04 [0,98; 1,12]          | -                   |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              | 1,02 [0,96; 1,09]          | 0,445               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                  |              |                              |     |                              |                            |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                       | 414          | 364 (87,9)                   | 419 | 338 (80,7)                   | 1,09 [1,03; 1,16]          | -                   |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                     | 51           | 46 (90,2)                    | 50  | 40 (80,0)                    | 1,13 [0,96; 1,33]          | -                   |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              | 1,09 [1,03; 1,16]          | 0,002               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                            |              |                              |     |                              | 0,94 [0,86; 1,01]          | 0,109               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |              |                              |     |                              |                            |                     |

In der Studie 007 erreichten 85 Patienten (78,7 %) in der DOR-Gruppe und 89 Patienten (82,4 %) in der EFV-Gruppe ein virologisches Ansprechen zu Woche 48. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR und EFV vor (RR [95 %-KI]: 0,96 [0,84; 1,09]).

In der Studie 021 erreichten 307 Patienten (84,3 %) in der DOR-Gruppe und 294 Patienten (80,8 %) in der EFV-Gruppe ein virologisches Ansprechen zu Woche 48. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR und EFV vor (RR [95 %-KI]: 1,04 [0,98; 1,12]).

In der Studie SINGLE erreichten 364 Patienten (87,9 %) in der DTG-Gruppe und 338 Patienten (80,7 %) in der EFV-Gruppe ein virologisches Ansprechen zu Woche 48. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG vs. EFV (RR [95 %-KI]: 1,09 [1,03; 1,16]).

In der Studie SPRING-1 erreichten 46 Patienten (90,2 %) in der DTG-Gruppe und 40 Patienten (80,0 %) in der EFV-Gruppe ein virologisches Ansprechen zu Woche 48. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG vs. EFV (RR [95 %-KI]: 1,13 [0,96; 1,33]).

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 für das Virologische Ansprechen zu Woche 48 ist vernachlässigbar heterogen ( $I^2 = 29\%$ ), der Heterogenitätstest liegt bei  $p = 0,23$ , weshalb die statistische Zusammenfassung durchgeführt wurde. Im Ergebnis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR und EFV: RR [95 %-KI]: 1,02 [0,96; 1,09],  $p = 0,445$ . Abbildung 16 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 für das Virologische Ansprechen zu Woche 48 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG vs. EFV: RR [95 %-KI]: 1,09 [1,03; 1,16],  $p = 0,002$ . Abbildung 17 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Virologische Ansprechen zu Woche 48 (RR [95 %-KI]: 0,94 [0,86; 1,01],  $p = 0,109$ ).

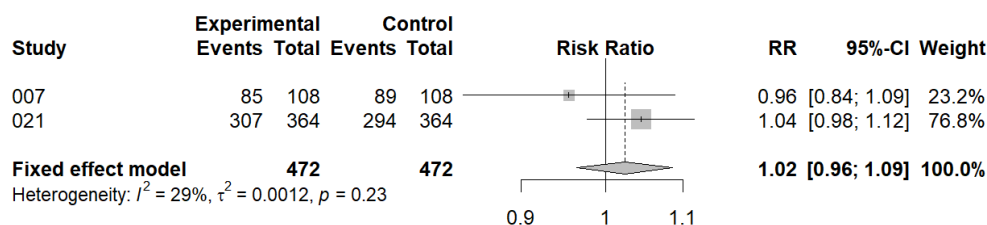


Abbildung 16: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV

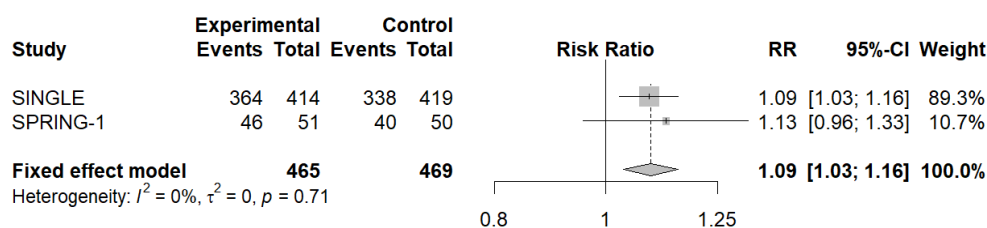


Abbildung 17: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen zu Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, DOR vs. DTG via EFV

| Studie                                                                                                                                                                                                       | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                              | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                  |              |                              |     |                              |                            |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                          | 108          | 82 (75,9)                    | 108 | 82 (75,9)                    | 1,00 [0,86; 1,16]          | -                   |
| 021                                                                                                                                                                                                          | 364          | 282 (77,5)                   | 364 | 268 (73,6)                   | 1,05 [0,97; 1,14]          | -                   |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              | 1,04 [0,97; 1,12]          | 0,289               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                  |              |                              |     |                              |                            |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                       | 414          | 319 (77,1)                   | 419 | 293 (69,9)                   | 1,10 [1,02; 1,20]          | -                   |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                     | 51           | 45 (88,2)                    | 50  | 36 (72,0)                    | 1,23 [1,003; 1,50]         | -                   |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              | 1,12 [1,03; 1,20]          | 0,005               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                            |              |                              |     |                              | 0,93 [0,84; 1,04]          | 0,190               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |              |                              |     |                              |                            |                     |

In der Studie 007 erreichten 82 Patienten (75,9 %) in der DOR-Gruppe und 82 Patienten (75,9 %) in der EFV-Gruppe ein virologisches Ansprechen zu Woche 96. Es liegt somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR und EFV vor (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,86; 1,16]).

In der Studie 021 erreichten 282 Patienten (77,5 %) in der DOR-Gruppe und 268 Patienten (73,6 %) in der EFV-Gruppe ein virologisches Ansprechen zu Woche 96. Es liegt somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR und EFV vor (RR [95 %-KI]: 1,05 [0,97; 1,14]).

In der Studie SINGLE erreichten 319 Patienten (77,1 %) in der DTG-Gruppe und 293 Patienten (69,9 %) in der EFV-Gruppe ein virologisches Ansprechen zu Woche 96. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG vs. EFV (RR [95 %-KI]: 1,10 [1,02; 1,20]).

In der Studie SPRING-1 erreichten 45 Patienten (88,2 %) in der DTG-Gruppe und 36 Patienten (72,0 %) in der EFV-Gruppe ein virologisches Ansprechen zu Woche 96. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DTG und EFV zugunsten von DTG vor (RR [95 %-KI]: 1,23 [1,003; 1,50]).

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 für das Virologische Ansprechen zu Woche 96 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und EFV: RR [95 %-KI]: 1,04 [0,97; 1,12],  $p = 0,289$ . Abbildung 18 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 für das Virologische Ansprechen zu Woche 96 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG vs. EFV: RR [95 %-KI]: 1,12 [1,03; 1,20],  $p = 0,005$ . Abbildung 19 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Virologische Ansprechen zu Woche 96 (RR [95 %-KI]: 0,93 [0,84; 1,04],  $p = 0,190$ ).

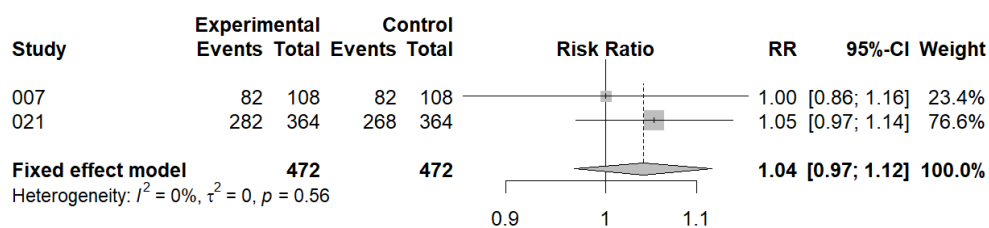


Abbildung 18: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV

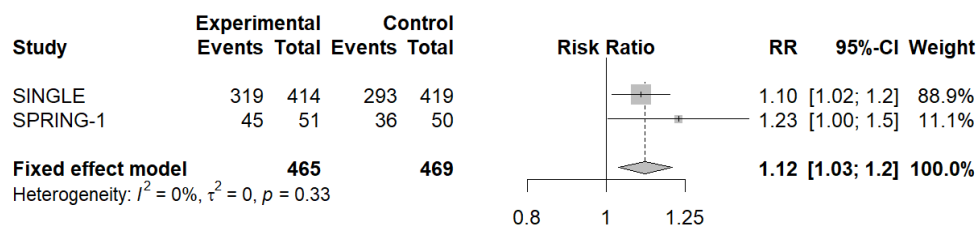


Abbildung 19: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV



**Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r als Brückenkomparator**

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                     | DOR bzw. DTG |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                            | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                              |              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                        | 383          | 321 (83,8)                   | 383   | 306 (78,9)                   | 1,05 [0,98; 1,12]          | 0,160               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                              |              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                   | 242          | 217 (89,7)                   | 242   | 200 (82,6)                   | 1,08 [1,01; 1,17]          | 0,026               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                          |              |                              |       |                              | 0,97 [0,88; 1,07]          | 0,500               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 zeigten 321 Patienten (83,8 %) in der DOR-Gruppe und 306 Patienten (78,9 %) in der DRV/r-Gruppe ein virologisches Ansprechen zu Woche 48. Anhand des RR [95 %-KI] liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor: 1,05 [0,98; 1,12], p = 0,160.

In der Studie FLAMINGO zeigten 217 Patienten (89,7 %) in der DTG-Gruppe und 200 Patienten (82,6 %) in der DRV/r-Gruppe ein virologisches Ansprechen zu Woche 48. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG vs. DRV/r (RR [95 %-KI]: 1,08 [1,01; 1,17], p = 0,026).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Virologische Ansprechen zu Woche 48 (RR [95 %-KI]: 0,97 [0,88; 1,07], p = 0,500).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                     | DOR bzw. DTG |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                            | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                              |              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                        | 379          | 277 (73,1)                   | 376   | 248 (66,0)                   | 1,11 [1,01; 1,22]          | 0,034               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                              |              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                   | 242          | 194 (80,2)                   | 242   | 164 (67,8)                   | 1,18 [1,06; 1,32]          | 0,002               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                          |              |                              |       |                              | 0,94 [0,81; 1,08]          | 0,371               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 erreichten 277 Patienten (73,1 %) in der DOR-Gruppe und 248 Patienten (66,0 %) in der DRV/r-Gruppe ein virologisches Ansprechen zu Woche 96. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DOR vs. DRV/r (RR [95 %-KI]: 1,11 [1,01; 1,22], p = 0,034).

In der Studie FLAMINGO erreichten 194 Patienten (80,2 %) in der DTG-Gruppe und 164 Patienten (67,8 %) in der DRV/r-Gruppe ein virologisches Ansprechen zu Woche 96. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG vs. DRV/r (RR [95 %-KI]: 1,18 [1,06; 1,32], p = 0,002).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Virologische Ansprechen zu Woche 96 (RR [95 %-KI]: 0,94 [0,81; 1,08], p = 0,371).

**4.3.2.1.3.1.4 Virologisches Versagen (PDFV) – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie   | Doravirin | Dolutegravir | Efavirenz | Darunavir |
|----------------|----------|-----------|--------------|-----------|-----------|
| 2              | 007      | •         |              | •         |           |
|                | 021      | •         |              | •         |           |
| 1              | 018      | •         |              |           | •         |
| 2              | SPRING-1 |           | •            | •         |           |
|                | SINGLE   |           | •            | •         |           |
| 1              | FLAMINGO |           | •            |           | •         |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



Abbildung 20: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG, Brückenkompator EFV oder DRV/r, jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie, bestehend aus zwei NRTI

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Virologisches Versagen (PDVF)

| Studie                                              | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 007                                                 | <p>Der Endpunkt virologisches Versagen (PDVF) ist definiert als der Anteil an Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Rebounder: Patienten, bei denen nach initialem Ansprechen (HIV-1 RNA &lt; 40 Kopien/ml) ab Woche 24 an zwei aufeinander folgenden Messzeitpunkten (mit mindestens einer Woche Abstand) ein HIV-1 RNA <math>\geq</math> 40 Kopien/ml vorlag.</li> </ol> <p>oder</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) Non-Responder: Patienten, die bis Woche 24 keinen Viruslastwert &lt; 40 Kopien/ml erreichten.</li> </ol> |

| Studie                                                                                                     | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 021                                                                                                        | <p>Der Endpunkt virologisches Versagen (PDVF) ist definiert als der Anteil an Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Rebounder: Patienten, bei denen nach initialem Ansprechen (HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml) während der Studie an zwei aufeinander folgenden Messzeitpunkten (mit mindestens einer Woche Abstand) ein HIV-1 RNA <math>\geq</math> 50 Kopien/ml nachgewiesen wurde.</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2) Non-Responder: Patienten, bei denen zu Woche 24 oder Woche 36 an zwei aufeinander folgenden Messzeitpunkten (mit mindestens einer Woche Abstand) ein HIV-1 RNA <math>\geq</math> 200 Kopien/ml nachgewiesen wurde;</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3) Patienten, bei denen zu Woche 48 an zwei aufeinander folgenden Messzeitpunkten (mit mindestens einer Woche Abstand) ein HIV-1 RNA <math>\geq</math> 50 Kopien/ml nachgewiesen wurde.</li> </ul>                                                                              |
| 018                                                                                                        | <p>Der Endpunkt virologisches Versagen (PDVF) ist definiert als der Anteil an Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Rebounder: Patienten, bei denen nach initialem Ansprechen (HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml) während der Studie an zwei aufeinander folgenden Messzeitpunkten (mit mindestens einer Woche Abstand) ein HIV-1 RNA <math>\geq</math> 50 Kopien/ml nachgewiesen wurde.</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2) Non-Responder: Patienten bei denen zu Woche 24 oder Woche 36 an zwei aufeinander folgenden Messzeitpunkten (mit mindestens einer Woche Abstand) ein HIV-1 RNA <math>\geq</math> 200 Kopien/ml nachgewiesen wurde;</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3) Patienten bei denen zu Woche 48 an zwei aufeinander folgenden Messzeitpunkten (mit mindestens einer Woche Abstand) ein HIV-1 RNA <math>\geq</math> 50 Kopien/ml nachgewiesen wurde.</li> </ul>                                                                                |
| SPRING-1                                                                                                   | <p>Ein virologisches Versagen (PDVF) war definiert als Vorhandensein eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Abfall der Viruslast um &lt; 1,0 log<sub>10</sub> Kopien/ml bis Woche 4 außer bei einer Viruslast &lt; 400 Kopien/ml (virologic non-response)</li> <li>2) Viruslastwerte <math>\geq</math> 400 Kopien/ml zu je zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten, die mind. 1 und maximal 4 Wochen auseinander liegen, bei oder nach Woche 24 ohne vorangegangenen Wert von &lt; 400 Kopien/ml (virologic non-response)</li> <li>3) Anstieg der Viruslast auf Werte <math>\geq</math> 400 Kopien/ml zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten mind. 1 und maximal 4 Wochen nach vorangegangener Messung mit &lt; 400 Kopien/ml (virologic rebound)</li> <li>4) An zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten im Abstand von mind. 1, maximal 4 Wochen: Viruslastwerte &gt; 0,5 log<sub>10</sub> Kopien/ml oberhalb des niedrigsten Werts (<math>\geq</math> 400 Kopien/ml) im Studienverlauf (virologic rebound)</li> </ul> |
| SINGLE                                                                                                     | Ein virologisches Versagen (PDVF) war definiert als das Vorhandensein eines bestätigten Viruslastwerts $\geq$ 50 Kopien/ml zu oder nach Woche 24.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| FLAMINGO                                                                                                   | Ein virologisches Versagen (PDVF) war definiert als das Vorhandensein einer bestätigten HIV-1 RNA > 200 Kopien/ml zu oder nach Woche 24.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; PDVF: Protocol defined virologic failure; RNA: Ribonukleinsäure. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Da die Operationalisierungen für diesen Endpunkt sehr stark zwischen den Studien abweichen, werden keine adjustierten indirekten Vergleiche berechnet und der Endpunkt wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

#### 4.3.2.1.3.1.5 CD4-Zellzahl – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie   | Doravirin | Dolutegravir | Efavirenz | Darunavir |
|----------------|----------|-----------|--------------|-----------|-----------|
| 2              | 007      | •         |              | •         |           |
|                | 021      | •         |              | •         |           |
| 1              | 018      | •         |              |           | •         |
| 2              | SPRING-1 |           | •            | •         |           |
|                | SINGLE   |           | •            | •         |           |
| 1              | FLAMINGO |           | •            |           | •         |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



Abbildung 21: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG, Brückenkompator EFV oder DRV/r, jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie, bestehend aus zwei NRTI

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung der CD4-Zellzahl

| Studie                                              | Operationalisierung                                                              |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</b> |                                                                                  |
| 007                                                 | Mittlere Änderung der CD4-Zellzahl zu Woche 48 und 96 gegenüber dem Ausgangswert |
| 021                                                 | Mittlere Änderung der CD4-Zellzahl zu Woche 48 und 96 gegenüber dem Ausgangswert |
| 018                                                 | Mittlere Änderung der CD4-Zellzahl zu Woche 48 und 96 gegenüber dem Ausgangswert |
| SPRING-1                                            | Mittlere Änderung der CD4-Zellzahl zu Woche 96 gegenüber dem Ausgangswert        |
| SINGLE                                              | Mittlere Änderung der CD4-Zellzahl zu Woche 48 und 96 gegenüber dem Ausgangswert |
| FLAMINGO                                            | Mediane Änderung der CD4-Zellzahl zu Woche 48 gegenüber dem Ausgangswert         |
| CD4: Cluster of Differentiation 4.                  |                                                                                  |

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

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CD4-Zellzahl in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                                                               | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 007                                                                                                  | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| 021                                                                                                  | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| 018                                                                                                  | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SPRING-1                                                                                             | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SINGLE                                                                                               | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| FLAMINGO                                                                                             | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| CD4: Cluster of Differentiation 4; ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt CD4-Zellzahl wird objektiv erhoben und eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzuteilung ist nicht möglich. Die Auswertung erfolgte in allen Studien adäquat nach dem ITT-Prinzip. Für die Studien 007, 021 und 018 wurden fehlende Werte mithilfe des

observed failure-Ansatzes (Baseline carried forward für Patienten, die aufgrund fehlender Wirksamkeit die Behandlung abbrechen und Ausschluss von sonstigen Patienten mit fehlenden Werten) behandelt. Für die Studien SPRING-1 und SINGLE erfolgte die Analyse mithilfe von gemischten Modellen bei wiederholten Messungen (Repeated Measures Mixed Model). Da keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, wird das Verzerrungspotential für alle Studien als niedrig bewertet. Aufgrund der abweichenden Behandlung von fehlenden Werten kann eine Verzerrung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches von DOR gegenüber DTG nicht ausgeschlossen werden.

Für die Studien 007, 018 und 021 wurde das FAS verwendet und die Ergebnisse aus den Studien SINGLE, SPRING-1 und FLAMINGO basieren auf der ITT-Population.

*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.*

*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.*

**Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via EFV als Brückenkomparator**Tabelle-4-67: Ergebnisse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 48 für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | DOR bzw. DTG                 |                        |                                | EFV            |                        |                                | Gruppenunterschied                      |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------------------|----------------|------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | N <sup>b</sup>               | Werte Studienbeginn MW | Mittlere Änderung MW [95 %-KI] | N <sup>b</sup> | Werte Studienbeginn MW | Mittlere Änderung MW [95 %-KI] | MWD [95 %-KI]                           | p-Wert               |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                              |                        |                                |                |                        |                                |                                         |                      |
| 007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 102                          | 435,3                  | 191,9<br>[160,8; 223,1]        | 100            | 454,6                  | 194,5<br>[163,2; 225,9]        | -2,6<br>[-46,5; 41,3]                   | -                    |
| 021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 344                          | 433,9                  | 198,4<br>[180,2; 216,7]        | 329            | 414,3                  | 188,4<br>[169,5; 207,2]        | 10,1<br>[-16,1; 36,3]                   | -                    |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                              |                        |                                |                |                        |                                | 6,8<br>[-15,7; 29,3] <sup>c,d</sup>     | 0,556 <sup>d,e</sup> |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                              |                        |                                |                |                        |                                |                                         |                      |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Keine Information verfügbar. |                        |                                |                |                        |                                |                                         |                      |
| SINGLE <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 414                          | (k. A.)                | 267,5<br>(k. A.)               | 419            | (k. A.)                | 209,5<br>(k. A.)               | 58,0<br>[33,7; 82,3] <sup>d</sup>       | (k. A.)              |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                              |                        |                                |                |                        |                                | -51,24<br>[-84,35; -18,12] <sup>d</sup> | 0,002 <sup>d,e</sup> |
| <p>a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI</p> <p>b: Anzahl der ausgewerteten Patienten zu Woche 48: die Werte zu Studienbeginn können auf abweichenden Patientenzahlen basieren.</p> <p>c: Meta-Analyse (Fixed-Effects-Model)</p> <p>d: Eigene Berechnung MSD</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert</p> <p>Für die Berechnung von Meta-Analysen und indirekten Vergleichen wurden die Standardfehler aus den jeweiligen Konfidenzintervallen berechnet, falls nicht anders angegeben</p> <p>Für die Studie SPRING-1 waren keine relevanten Daten zu Woche 48 verfügbar</p> <p>CD4: Cluster of Differentiation 4; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.</p> |                              |                        |                                |                |                        |                                |                                         |                      |



In der Studie 007 wurde bis Woche 48 ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/ $\mu$ l) im Vergleich zum Ausgangswert um 191,9 im DOR-Arm bzw. 194,5 im EFV-Arm beobachtet. Die MWD [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: -2,6 [-46,5; 41,3].

In der Studie 021 wurde bis Woche 48 ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/ $\mu$ l) im Vergleich zum Ausgangswert um 198,4 im DOR-Arm bzw. 188,4 im EFV-Arm beobachtet. Die MWD [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 10,1 [-16,1; 36,3].

Für die Studie SPRING-1 lagen keine verwertbaren Daten zu Woche 48 vor.

In der Studie SINGLE nahm die CD4-Zellzahl (in Zellen/ $\mu$ l) ab Baseline bis Woche 48 im Mittel um 267,5 unter DTG und um 209,5 unter EFV zu. Der Gruppenunterschied war statistisch signifikant zugunsten von DTG (MWD [95 %-KI]: 58,0 [33,7; 82,3]).

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und EFV (MWD [95 %-KI]: 6,8 [-15,7; 29,3,  $p = 0,556$ ). Abbildung 22 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DOR hinsichtlich des Endpunkts CD4-Zellzahl zu Woche 48 (MWD [95 %]: -51,24 [-84,35; -18,12],  $p = 0,002$ ).

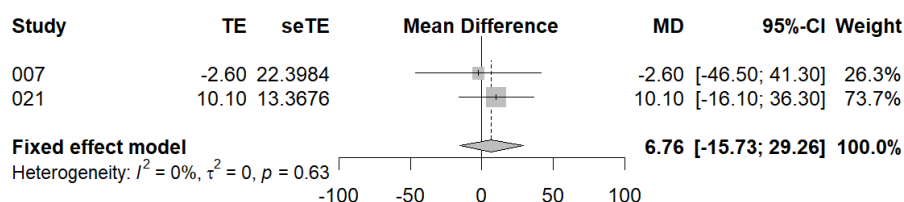


Abbildung 22: Meta-Analyse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV

Tabelle 4-68: Ergebnisse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 96 für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | DOR bzw. DTG   |                        |                                | EFV            |                        |                                | Gruppenunterschied                    |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|--------------------------------|----------------|------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | N <sup>b</sup> | Werte Studienbeginn MW | Mittlere Änderung MW [95 %-KI] | N <sup>b</sup> | Werte Studienbeginn MW | Mittlere Änderung MW [95 %-KI] | MWD [95 %-KI]                         | p-Wert               |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                |                        |                                |                |                        |                                |                                       |                      |
| 007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 95             | 435,6                  | 259,2<br>[220,0; 298,3]        | 93             | 455,9                  | 263,6<br>[218,1; 309,1]        | -4,4<br>[-64,0; 55,1]                 | -                    |
| 021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 337            | 435,9                  | 237,7<br>[214,9; 260,6]        | 311            | 413,5                  | 223,0<br>[198,4; 247,6]        | 14,7<br>[-18,7; 48,2]                 | -                    |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                |                        |                                |                |                        |                                | 10,1<br>[-19,0; 39,3] <sup>c,d</sup>  | 0,497 <sup>d,e</sup> |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                |                        |                                |                |                        |                                |                                       |                      |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 51             | 327                    | (k. A.)<br>(k. A.)             | 50             | 328                    | (k. A.)<br>(k. A.)             | 17,0<br>[-65,5; 99,5]                 | -                    |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 414            | 349                    | (k. A.)<br>(k. A.)             | 419            | 351                    | (k. A.)<br>(k. A.)             | 43,95 <sup>c</sup><br>[14,34; 73,55]  | -                    |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                |                        |                                |                |                        |                                | 40,79<br>[12,98; 68,61]               | 0,004                |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                |                        |                                |                |                        |                                | -30,67<br>[-70,97; 9,63] <sup>d</sup> | 0,136 <sup>d,e</sup> |
| <p>a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI</p> <p>b: Anzahl der ausgewerteten Patienten zu Woche 48: die Werte zu Studienbeginn können auf abweichenden Patientenzahlen basieren.</p> <p>c: Meta-Analyse (Fixed-Effects-Model)</p> <p>d: Eigene Berechnung MSD</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert</p> <p>Für die Berechnung von Meta-Analysen und indirekten Vergleichen wurden die Standardfehler aus den jeweiligen Konfidenzintervallen berechnet, falls nicht anders angegeben</p> <p>CD4: Cluster of Differentiation 4; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.</p> |                |                        |                                |                |                        |                                |                                       |                      |

In der Studie 007 wurde bis Woche 96 ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/ $\mu$ l) im Vergleich zum Ausgangswert um 259,2 im DOR-Arm bzw. 263,6 im EFV-Arm beobachtet. Die MWD [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: -4,4 [-64,0; 55,1].

In der Studie 021 wurde bis Woche 96 ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/ $\mu$ l) im Vergleich zum Ausgangswert um 237,7 im DOR-Arm bzw. 223,0 im EFV-Arm beobachtet. Die MWD [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 14,7 [-18,7; 48,2].

Weder in der Studie SPRING-1 noch in der Studie SINGLE lagen Angaben über die mittlere CD4-Zellzahl im Vergleich zum Ausgangswert vor. Der Gruppenunterschied MWD [95 %-KI] wurde aus der IQWiG Nutzenbewertung zu DTG (15) entnommen.

In der Studie SPRING-1 zeigt die MWD [95 %-KI] (in Zellen/ $\mu$ l) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen DTG vs. EFV: 17,0 [-65,5; 99,5].

In der Studie SINGLE zeigt die MWD [95 %-KI] (in Zellen/ $\mu$ l) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG gegenüber EFV: 43,95 [14,34; 73,55].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und EFV (MWD [95 %-KI]: 10,1 [-19,0; 39,3],  $p = 0,497$ ). Abbildung 23 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SPRING-1 und SINGLE ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG gegenüber EFV (MWD [95 %-KI]: 40,79 [12,98; 68,61],  $p = 0,004$ ). Abbildung 24 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts CD4-Zellzahl zu Woche 96 (MWD [95 %]: -30,67 [-70,97; 9,63],  $p = 0,136$ ).

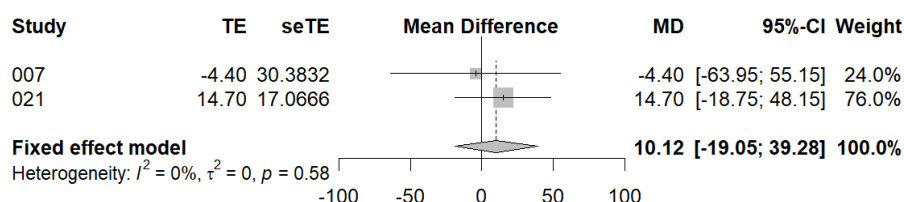
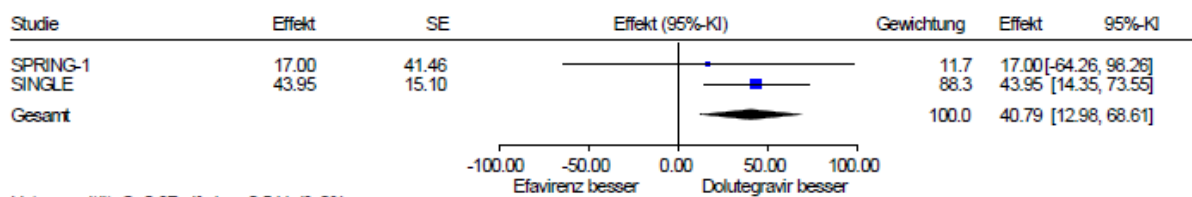


Abbildung 23: Meta-Analyse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV

Dolutegravir vs. Efavirenz

CD4-Zellzahl

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Quelle: (15)

Abbildung 24: Meta-Analyse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV

**Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r als Brückenkomparator**Tabelle-4-69: Ergebnisse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 48 für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | DOR bzw. DTG   |                        |                                | DRV/r          |                        |                                | Gruppenunterschied                     |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|--------------------------------|----------------|------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | N <sup>b</sup> | Werte Studienbeginn MW | Mittlere Änderung MW [95 %-KI] | N <sup>b</sup> | Werte Studienbeginn MW | Mittlere Änderung MW [95 %-KI] | MWD [95 %-KI]                          | p-Wert               |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                        |                                |                |                        |                                |                                        |                      |
| 018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 363            | 433,2                  | 192,7<br>[171,5; 213,9]        | 353            | 409,6                  | 185,6<br>[167,5; 203,6]        | 7,1<br>[-20,8; 35,0]                   | (k. A.)              |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                        |                                |                |                        |                                |                                        |                      |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 227            | (k. A.)                | 243,8<br>(k. A.)               | 212            | (k. A.)                | 215,4<br>(k. A.)               | 28,4<br>[-5,1; 61,9]                   | (k. A.)              |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                |                        |                                |                |                        |                                | -21,30<br>[-64,90; 22,30] <sup>c</sup> | 0,338 <sup>c,d</sup> |
| <p>a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI</p> <p>b: Anzahl der ausgewerteten Patienten zu Woche 48: die Werte zu Studienbeginn können auf abweichenden Patientenzahlen basieren.</p> <p>c: Eigene Berechnung MSD</p> <p>d: Zweiseitiger p-Wert</p> <p>Für die Berechnung des indirekten Vergleichs wurden die Standardfehler aus den jeweiligen Konfidenzintervallen berechnet, falls nicht anders angegeben</p> <p>CD4: Cluster of Differentiation 4; DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.</p> |                |                        |                                |                |                        |                                |                                        |                      |

In der Studie 018 wurde bis Woche 48 ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/ $\mu$ l) ab Baseline um 192,7 im DOR-Arm bzw. 185,6 im DRV/r-Arm beobachtet. Die MWD [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 7,1 [-20,8; 35,0].

In der Studie FLAMINGO wurde bis Woche 48 ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/ $\mu$ l) ab Baseline um 243,8 im DTG-Arm bzw. 215,4 im DRV/r-Arm beobachtet. Die MWD [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 28,4 [-5,1; 61,9].

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts CD4-Zellzahl zu Woche 48 (MWD [95 %]: -21,3 [-64,9; 22,3],  $p = 0,338$ ).

Tabelle-4-70: Ergebnisse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 96 für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | DOR bzw. DTG                 |                        |                                | DRV/r          |                        |                                | Gruppenunterschied        |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------------------|----------------|------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | N <sup>b</sup>               | Werte Studienbeginn MW | Mittlere Änderung MW [95 %-KI] | N <sup>b</sup> | Werte Studienbeginn MW | Mittlere Änderung MW [95 %-KI] | MWD [95 %-KI]             | p-Wert  |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                              |                        |                                |                |                        |                                |                           |         |
| 018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 342                          | 429,6                  | 224,1<br>[200,8; 247,4]        | 327            | 405,0                  | 206,7<br>[184,9; 228,5]        | 17,4<br>[-14,5; 49,3]     | (k. A.) |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                              |                        |                                |                |                        |                                |                           |         |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Keine Information verfügbar. |                        |                                |                |                        |                                |                           |         |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                        |                                |                |                        |                                | Keine Berechnung möglich. |         |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Anzahl der ausgewerteten Patienten zu Woche 48: die Werte zu Studienbeginn können auf abweichenden Patientenzahlen basieren.<br>CD4: Cluster of Differentiation 4; DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                              |                        |                                |                |                        |                                |                           |         |

In der Studie 018 wurde bis Woche 96 ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/ $\mu$ l) ab Baseline um 224,1 im DOR-Arm bzw. 206,7 im DRV/r-Arm beobachtet. Die MWD [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 17,4 [-14,5; 49,3].

Zu Woche 96 wurden keine geeigneten Daten zur Studie FLAMINGO identifiziert, sodass kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

#### 4.3.2.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie             | Doravirin | Dolutegravir | Efavirenz | Darunavir |
|----------------|--------------------|-----------|--------------|-----------|-----------|
| 2              | 007<br>021         | •<br>•    |              | •<br>•    |           |
| 1              | 018                | •         |              |           | •         |
| 2              | SPRING-1<br>SINGLE |           | •<br>•       | •<br>•    |           |
| 1              | FLAMINGO           |           | •            |           | •         |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

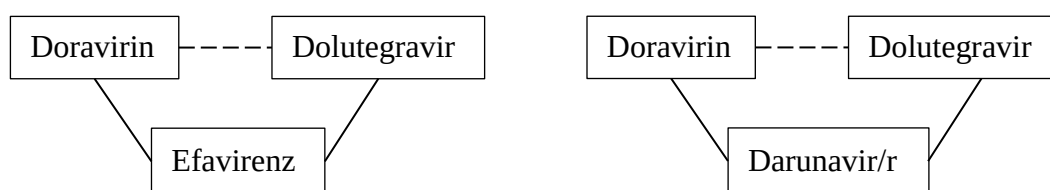


Abbildung 25: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG, Brückenkombinator EFV oder DRV/r, jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie, bestehend aus zwei NRTI

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



Tabelle 4-72: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

| Studie                                              | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 007                                                 | <p>Anteil der Patienten mit mindestens einem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• UE nach MedDRA SOC<sup>a</sup></li> </ul> <p>das zwischen dem Behandlungsstart und Woche 48 (MedDRA Version 19.0) bzw. Woche 96 (MedDRA Version 19.0) auftrat.</p> <p>Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der häufigsten UE (&gt; 10 %<sup>c</sup>) nach MedDRA PT.</p> |
| 018                                                 | <p>Anteil der Patienten mit mindestens einem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• UE nach MedDRA SOC<sup>a</sup></li> </ul> <p>das zwischen dem Behandlungsstart und Woche 48 (MedDRA Version 19.1) bzw. Woche 96 (MedDRA Version 20.0) auftrat.</p> <p>Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der häufigsten UE (&gt; 10 %<sup>c</sup>) nach MedDRA PT.</p> |
| 021                                                 | <p>Anteil der Patienten mit mindestens einem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• UE nach MedDRA SOC<sup>a</sup></li> </ul> <p>das zwischen dem Behandlungsstart und Woche 48 (MedDRA Version 19.1) bzw. Woche 96 (MedDRA Version 20.1) auftrat.</p> <p>Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der häufigsten UE (&gt; 10 %<sup>c</sup>) nach MedDRA PT.</p> |
| SPRING-1                                            | <p>Anteil der Patienten mit mindestens einem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• UE nach MedDRA SOC<sup>a,b</sup></li> </ul> <p>das zwischen dem Behandlungsstart und Woche 48 bzw. Woche 96 auftrat.</p> <p>Zusätzlich erfolgte eine deskriptive Darstellung der häufigsten UE (&gt; 10 %) nach MedDRA PT.</p>                                                      |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Anteil der Patienten mit mindestens einem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• UE nach MedDRA SOC<sup>a,b</sup></li> </ul> <p>das zwischen dem Behandlungsstart und Woche 48 bzw. Woche 96 auftrat.</p> <p>Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der häufigsten UE (&gt; 10 %) nach MedDRA PT.</p> |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Anteil der Patienten mit mindestens einem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• UE nach MedDRA SOC<sup>a,b</sup></li> </ul> <p>das zwischen dem Behandlungsstart und Woche 48 bzw. Woche 96 auftrat.</p> <p>Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der häufigsten UE (&gt; 10 %) nach MedDRA PT.</p> |
| <p>a: Für den adjustierten indirekten Vergleich werden aus Gründen der Vergleichbarkeit spezielle UE nur dann herangezogen, wenn sie gemäß MedDRA SOC dargestellt waren. Es werden hier somit nur die Ereignisse berücksichtigt, die in öffentlich verfügbaren Quellen zu Dolutegravir nach MedDRA SOC verfügbar waren.</p> <p>b: Keine Angabe zur Version verfügbar.</p> <p>c: Schwellenwert analog zur Nutzenbewertung von DTG.</p> <p>MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

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

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

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (UE, sowie UE, die zum Therapieabbruch führten und UE nach SOC) in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                                                                                | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 007                                                                                                                   | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| 021                                                                                                                   | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| 018                                                                                                                   | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SPRING-1                                                                                                              | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| SINGLE                                                                                                                | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| FLAMINGO                                                                                                              | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (SUE) in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                                                                         | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 007                                                                                                            | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| 021                                                                                                            | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| 018                                                                                                            | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SPRING-1                                                                                                       | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| SINGLE                                                                                                         | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| FLAMINGO                                                                                                       | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In allen Studien wurden UE anhand der ASAT oder Safety-Population ausgewertet und umfassen damit alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten.

**Einschätzung zu UE, sowie UE, die zum Therapieabbruch führten und UE nach MedDRA SOC**

UE sind grundsätzlich subjektiv berichtete Endpunkte, weshalb eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht ausgeschlossen werden kann. Dies betrifft hier die Studien SPRING-1 und FLAMINGO. Da keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial für die Studien 007, 021, 018 und SINGLE als niedrig bewertet, für die Studien SPRING-1 und FLAMINGO wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingeschätzt.

**Einschätzung zu SUE**

Für SUE gelten die Ausführungen für UE analog. Da die Einstufung für SUE jedoch nicht allein auf subjektiven Kriterien basieren, wird das Verzerrungspotenzial trotz der fehlenden Verblindung auch für die Studien SPRING-1 und FLAMINGO hierfür als niedrig eingestuft.

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

*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.*

**4.3.2.1.3.1.6.1 Unerwünschte Ereignisse****Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via EFV als Brückenkomparator**

Tabelle 4-75: Ergebnisse für UE zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                       | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                              | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                  |              |                              |     |                              |                            |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                          | 108          | 94 (87,0)                    | 108 | 97 (89,8)                    | 0,97 [0,88; 1,07]          | -                   |
| 021                                                                                                                                                                                                          | 364          | 301 (82,7)                   | 364 | 330 (90,7)                   | 0,91 [0,86; 0,97]          | -                   |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              | 0,93 [0,88; 0,97]          | 0,002               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                  |              |                              |     |                              |                            |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                       | 414          | 369 (89,1)                   | 419 | 387 (92,4)                   | 0,97 [0,92; 1,01]          | -                   |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                     | 51           | 44 (86,3)                    | 50  | 44 (88,0)                    | 0,98 [0,84; 1,14]          | -                   |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              | 0,97 [0,93; 1,01]          | 0,113               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                            |              |                              |     |                              | 0,96 [0,90; 1,02]          | 0,184               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |              |                              |     |                              |                            |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 94 Patienten (87,0 %) im DOR-Arm bzw. 97 Patienten (89,8 %) im EFV-Arm UE dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,97 [0,88; 1,07].

In der Studie 021 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 301 Patienten (82,7 %) im DOR-Arm bzw. 330 Patienten (90,7 %) im EFV-Arm UE dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen Vorteil von DOR: 0,91 [0,86; 0,97].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 48 bei insgesamt 369 Patienten (89,1 %) im DTG-Arm bzw. 387 Patienten (92,4 %) im EFV-Arm UE dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,97 [0,92; 1,01].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 44 Patienten (86,3 %) im DTG-Arm bzw. 44 Patienten (88,0 %) im EFV-Arm UE dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,98 [0,93; 1,14].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 11\%$ ) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,93 [0,88; 0,97],  $p = 0,002$ ). Abbildung 26 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied von DTG gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,97 [0,93; 1,01],  $p = 0,113$ ). Abbildung 27 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts UE zu Woche 48 (RR [95 %-KI]: 0,96 [0,90; 1,02],  $p = 0,184$ ).

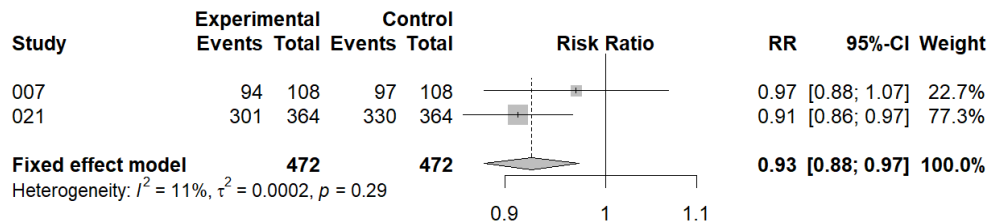


Abbildung 26: Meta-Analyse für UE aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV

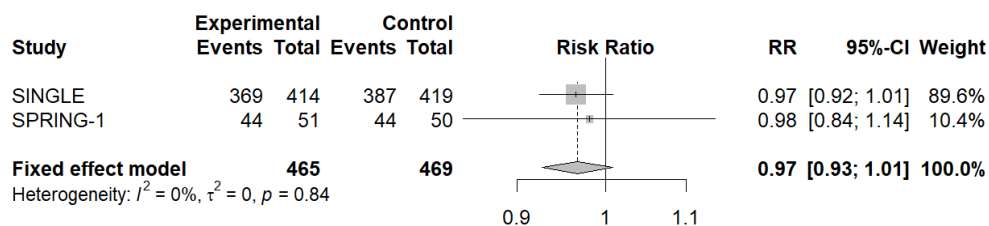


Abbildung 27: Meta-Analyse für UE aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV

Tabelle 4-76: Ergebnisse für UE zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                       | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                              | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                  |              |                              |     |                              |                            |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                          | 108          | 97 (89,8)                    | 108 | 104 (96,3)                   | 0,93 [0,87; 1,003]         |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                          | 364          | 321 (88,2)                   | 364 | 339 (93,1)                   | 0,95 [0,90; 0,99]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              | 0,94 [0,91; 0,98]          | 0,004               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                  |              |                              |     |                              |                            |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                       | 414          | 376 (90,8)                   | 419 | 394 (94,0)                   | 0,97 [0,93; 1,004]         |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                     | 51           | 46 (90,2)                    | 50  | 46 (92,0)                    | 0,98 [0,87; 1,11]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              | 0,97 [0,93; 1,004]         | 0,080               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                            |              |                              |     |                              | 0,98 [0,92; 1,03]          | 0,370               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |              |                              |     |                              |                            |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 97 Patienten (89,8 %) im DOR-Arm bzw. 104 Patienten (96,3 %) im EFV-Arm UE dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,93 [0,87; 1,003].

In der Studie 021 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 321 Patienten (88,2 %) im DOR-Arm bzw. 339 Patienten (93,1 %) im EFV-Arm UE dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR gegenüber EFV: 0,95 [0,90; 0,99].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 376 Patienten (90,8 %) im DTG-Arm bzw. 394 Patienten (94,0 %) im EFV-Arm UE dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,97 [0,93; 1,004].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 46 Patienten (90,2 %) im DTG-Arm bzw. 46 Patienten (92,0 %) im EFV-Arm UE dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,98 [0,87; 1,11].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,94 [0,91; 0,98],  $p = 0,004$ ). Abbildung 28 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied von DTG gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,97 [0,93; 1,004],  $p = 0,080$ ). Abbildung 29 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts UE zu Woche 96 (RR [95 %-KI]: 0,98 [0,92; 1,03],  $p = 0,370$ ).

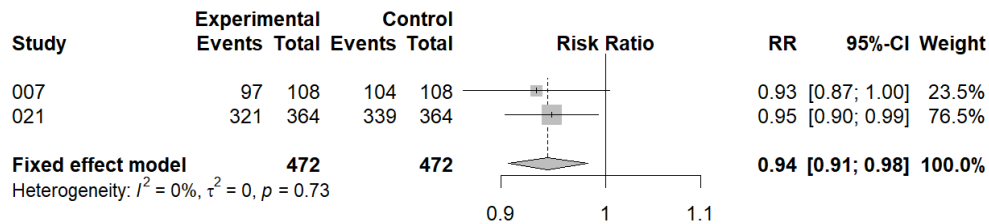


Abbildung 28: Meta-Analyse für UE aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV

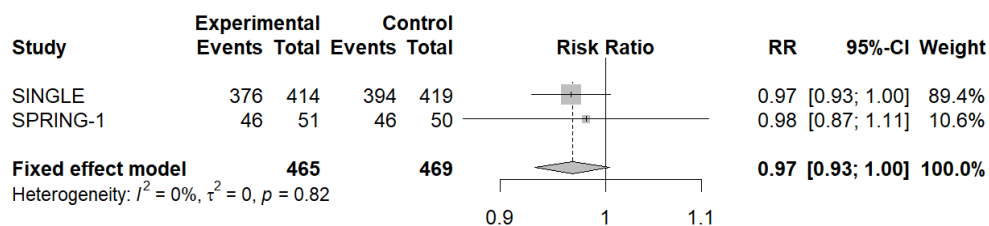


Abbildung 29: Meta-Analyse für UE aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV



**Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r als Brückenkompator**

Tabelle 4-77: Ergebnisse für UE zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                         | DOR bzw. DTG |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                  |              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                            | 383          | 307 (80,2)                   | 383   | 300 (78,3)                   | 1,02 [0,95; 1,10]          | 0,533               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                  |              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                       | 242          | 206 (85,1)                   | 242   | 205 (84,7)                   | 1,00 [0,93; 1,08]          | 0,899               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                              |              |                              |       |                              | 1,02 [0,92; 1,13]          | 0,733               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI                                                                                                |              |                              |       |                              |                            |                     |
| b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)                                                                                                             |              |                              |       |                              |                            |                     |
| DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 wurden bis Woche 48 bei 307 Patienten (80,2 %) in der DOR-Gruppe und 300 Patienten (78,3 %) in der DRV/r-Gruppe UE dokumentiert. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 1,02 [0,95; 1,10], p = 0,533).

In der Studie FLAMINGO wurden bis Woche 48 bei 206 Patienten (85,1 %) in der DTG-Gruppe und 205 Patienten (84,7 %) in der DRV/r-Gruppe UE dokumentiert. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,93; 1,08], p = 0,899).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für UE zu Woche 48 (RR [95 %-KI]: 1,02 [0,92; 1,13], p = 0,733).

Tabelle 4-78: Ergebnisse für UE zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                     | DOR bzw. DTG |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                            | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>a</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                              |              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                        | 383          | 324 (84,6)                   | 383   | 317 (82,8)                   | 1,02 [0,96; 1,09]          | 0,494               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                              |              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                   | 242          | 222 (91,7)                   | 242   | 217 (89,7)                   | 1,02 [0,97; 1,08]          | 0,434               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                          |              |                              |       |                              | 1,00 [0,92; 1,09]          | 0,983               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 wurden bis Woche 96 bei 324 Patienten (84,6 %) in der DOR-Gruppe und 317 Patienten (82,8 %) in der DRV/r-Gruppe UE dokumentiert. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 1,02 [0,96; 1,09], p = 0,494).

In der Studie FLAMINGO wurden bis Woche 96 bei 222 Patienten (91,7 %) in der DTG-Gruppe und 217 Patienten (89,7 %) in der DRV/r-Gruppe UE dokumentiert. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 1,02 [0,97; 1,08], p = 0,434).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für UE zu Woche 96 (RR [95 %]: 1,00 [0,92; 1,09], p = 0,983).

#### 4.3.2.1.3.1.6.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

##### Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via EFV als Brückenkomparator

Tabelle 4-79: Ergebnisse für SUE zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                       | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                              | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                  |              |                              |     |                              |                            |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                          | 108          | 7 (6,5)                      | 108 | 9 (8,3)                      | 0,78 [0,30; 2,01]          | -                   |
| 021                                                                                                                                                                                                          | 364          | 13 (3,6)                     | 364 | 21 (5,8)                     | 0,62 [0,31; 1,22]          | -                   |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              | 0,67 [0,38; 1,16]          | 0,149               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                  |              |                              |     |                              |                            |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                       | 414          | 37 (8,9)                     | 419 | 34 (8,1)                     | 1,10 [0,71; 1,72]          | -                   |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                     | 51           | 4 (7,8)                      | 50  | 4 (8,0)                      | 0,98 [0,26; 3,71]          | -                   |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              | 1,09 [0,71; 1,66]          | 0,694               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                            |              |                              |     |                              | 0,61 [0,31; 1,23]          | 0,166               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |              |                              |     |                              |                            |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 7 Patienten (6,5 %) im DOR-Arm bzw. 9 Patienten (8,3 %) im EFV-Arm SUE dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,78 [0,30; 2,01].

In der Studie 021 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 13 Patienten (3,6 %) im DOR-Arm bzw. 21 Patienten (5,8 %) im EFV-Arm SUE dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,62 [0,31; 1,22].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 48 bei insgesamt 37 Patienten (8,9 %) im DTG-Arm bzw. 34 Patienten (8,1 %) im EFV-Arm SUE dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 1,10 [0,71; 1,72].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 4 Patienten (7,8 %) im DTG-Arm bzw. 4 Patienten (8,0 %) im EFV-Arm SUE dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,98 [0,26; 3,71].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und EFV (RR [95 %-KI]: 0,67 [0,38; 1,16],  $p = 0,149$ ). Abbildung 30 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG und EFV (RR [95 %-KI]: 1,09 [0,71; 1,66],  $p = 0,694$ ). Abbildung 31 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts SUE zu Woche 48 (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,31; 1,23],  $p = 0,166$ ).

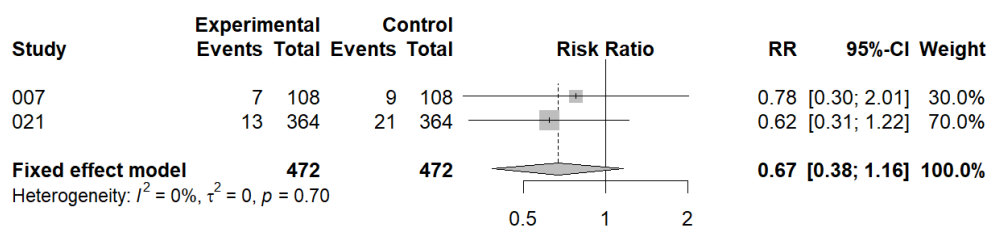


Abbildung 30: Meta-Analyse für SUE aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV

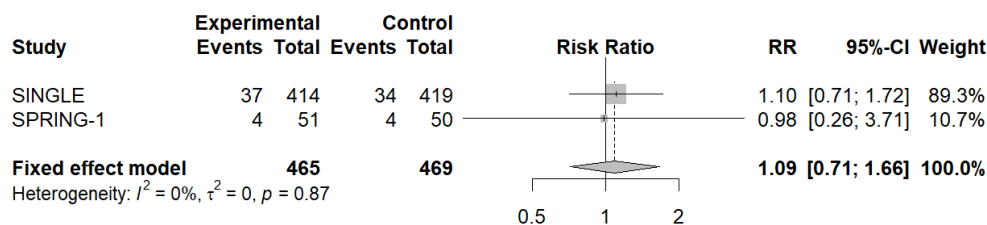


Abbildung 31: Meta-Analyse für SUE aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV

Tabelle 4-80: Ergebnisse für SUE zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                       | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied                      |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|-----------------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                              | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko <sup>a</sup> [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                  |              |                              |     |                              |                                         |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                          | 108          | 11 (10,2)                    | 108 | 13 (12,0)                    | 0,85 [0,40; 1,80]                       |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                          | 364          | 21 (5,8)                     | 364 | 30 (8,2)                     | 0,70 [0,41; 1,20]                       |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              | 0,74 [0,48; 1,15]                       | 0,187               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                  |              |                              |     |                              |                                         |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                       | 414          | 44 (10,6)                    | 419 | 50 (11,9)                    | 0,89 [0,61; 1,30]                       |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                     | 51           | 7 (13,7)                     | 50  | 7 (14,0)                     | 0,98 [0,37; 2,59]                       |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              | 0,90 [0,63; 1,29]                       | 0,569               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                            |              |                              |     |                              | 0,83 [0,47; 1,45]                       | 0,505               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |              |                              |     |                              |                                         |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 11 Patienten (10,2 %) im DOR-Arm bzw. 13 Patienten (12,0 %) im EFV-Arm SUE dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,85 [0,40; 1,80].

In der Studie 021 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 21 Patienten (5,8 %) im DOR-Arm bzw. 30 Patienten (8,2 %) im EFV-Arm SUE dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,70 [0,41; 1,20].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 44 Patienten (10,6 %) im DTG-Arm bzw. 50 Patienten (11,9 %) im EFV-Arm SUE dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,89 [0,61; 1,30].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 7 Patienten (13,7 %) im DTG-Arm bzw. 7 Patienten (14,0 %) im EFV-Arm SUE dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,98 [0,37; 2,59].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0$  %) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und EFV (RR [95 %-KI]: 0,74 [0,48; 1,15],  $p = 0,187$ ). Abbildung 32 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG und EFV (RR [95 %-KI]: 0,90 [0,63; 1,29],  $p = 0,569$ ). Abbildung 33 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts SUE zu Woche 96 (RR [95 %-KI]: 0,83 [0,47; 1,45],  $p = 0,505$ ).

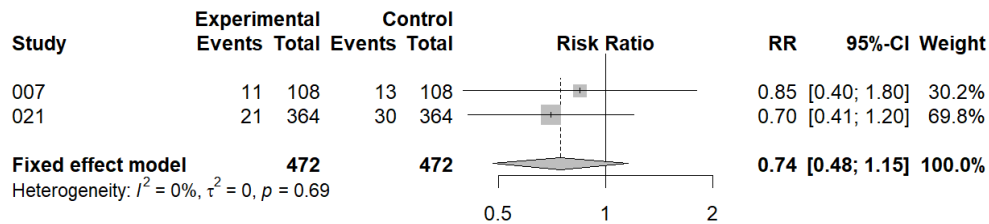


Abbildung 32: Meta-Analyse für SUE aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV

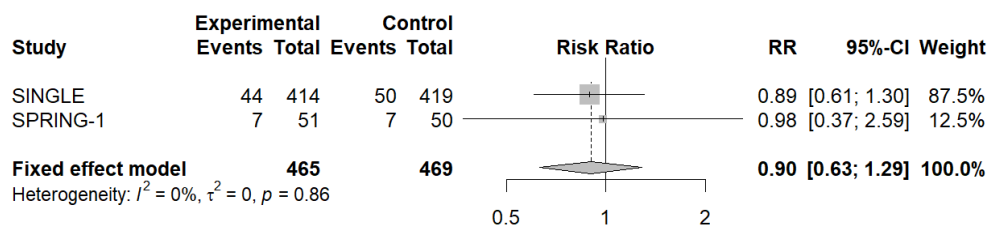


Abbildung 33: Meta-Analyse für SUE aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV

**Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r als Brückenkompator**

Tabelle 4-81: Ergebnisse für SUE zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                          | DOR bzw. DTG |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                 | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                   |              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                             | 383          | 19 (5,0)                     | 383   | 23 (6,0)                     | 0,83 [0,46; 1,49]          | 0,526               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                   |              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                        | 242          | 26 (10,7)                    | 242   | 13 (5,4)                     | 2,00 [1,05; 3,80]          | 0,034               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                               |              |                              |       |                              | 0,41 [0,17; 0,99]          | 0,047               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 wurden bis Woche 48 bei 19 Patienten (5,0 %) in der DOR-Gruppe und 23 Patienten (6,0 %) in der DRV/r-Gruppe SUE dokumentiert. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,83 [0,46; 1,49], p = 0,526).

In der Studie FLAMINGO wurden bis Woche 48 bei 26 Patienten (10,7 %) in der DTG-Gruppe und 13 Patienten (5,4 %) in der DRV/r-Gruppe SUE dokumentiert. Es liegt ein statistisch signifikanter Nachteil von DTG gegenüber DRV/r vor (RR [95 %-KI]: 2,00 [1,05; 3,80], p = 0,034).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für DOR hinsichtlich des Endpunkts SUE zu Woche 48 (RR [95 %-KI]: 0,41 [0,17; 0,99], p = 0,047).

Tabelle 4-82: Ergebnisse für SUE zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                          | DOR bzw. DTG |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                 | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                   |              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                             | 383          | 27 (7,0)                     | 383   | 33 (8,6)                     | 0,82 [0,50; 1,33]          | 0,421               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                   |              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                        | 242          | 36 (14,9)                    | 242   | 21 (8,7)                     | 1,71 [1,03; 2,85]          | 0,038               |
| Indirekter Vergleich DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                |              |                              |       |                              | 0,48 [0,24; 0,97]          | 0,040               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 wurden bis Woche 96 bei 27 Patienten (7,0 %) in der DOR-Gruppe und 33 Patienten (8,6 %) in der DRV/r-Gruppe SUE dokumentiert. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,82 [0,50; 1,33], p = 0,421).

In der Studie FLAMINGO wurden bis Woche 96 bei 36 Patienten (14,9 %) in der DTG-Gruppe und 21 Patienten (8,7 %) in der DRV/r-Gruppe SUE dokumentiert. Es liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für DTG vor (RR [95 %-KI]: 1,71 [1,03; 2,85], p = 0,038).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von DOR hinsichtlich des Endpunkts SUE zu Woche 96 (RR [95 %-KI]: 0,48 [0,24; 0,97], p = 0,040).



#### 4.3.2.1.3.1.6.3 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

##### Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via EFV als Brückenkompator

Tabelle 4-83: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                       | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                              | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                  |              |                              |     |                              |                            |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                          | 108          | 4 (3,7)                      | 108 | 7 (6,5)                      | 0,57 [0,17; 1,90]          |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                          | 364          | 11 (3,0)                     | 364 | 24 (6,6)                     | 0,46 [0,23; 0,92]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              | 0,48 [0,26; 0,88]          | 0,018               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                  |              |                              |     |                              |                            |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                       | 414          | 10 (2,4)                     | 419 | 42 (10,0)                    | 0,24 [0,12; 0,47]          |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                     | 51           | 1 (2,0)                      | 50  | 4 (8,0)                      | 0,25 [0,03; 2,12]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              | 0,24 [0,13; 0,46]          | < 0,001             |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                            |              |                              |     |                              | 2,00 [0,83; 4,85]          | 0,123               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |              |                              |     |                              |                            |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 4 Patienten (3,7 %) im DOR-Arm bzw. 7 Patienten (6,5 %) im EFV-Arm UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,57 [0,17; 1,90].

In der Studie 021 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 11 Patienten (3,0 %) im DOR-Arm bzw. 24 Patienten (6,6 %) im EFV-Arm UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR: 0,46 [0,23; 0,92].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 48 bei insgesamt 10 Patienten (2,4 %) im DTG-Arm bzw. 42 Patienten (10,0 %) im EFV-Arm UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG: 0,24 [0,12; 0,47].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 48 bei insgesamt einem Patienten (2,4 %) im DTG-Arm bzw. 4 Patienten (8,0 %) im EFV-Arm UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,25 [0,03; 2,12].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,48 [0,26; 0,88],  $p = 0,018$ ). Abbildung 34 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DTG gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,24 [0,13; 0,46],  $p < 0,001$ ). Abbildung 35 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts UE, die zum Therapieabbruch führten (RR [95 %-KI]: 2,00 [0,83; 4,85],  $p = 0,123$ ).

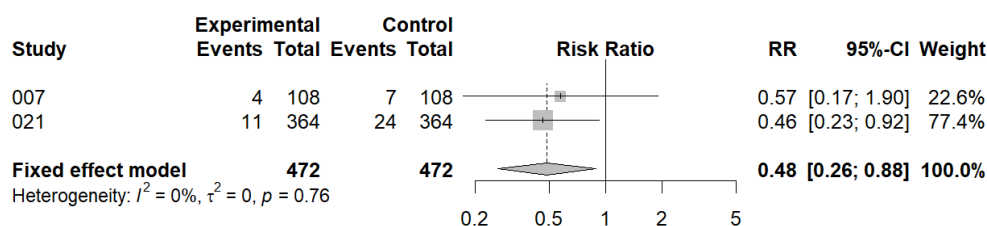


Abbildung 34: Meta-Analyse für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV

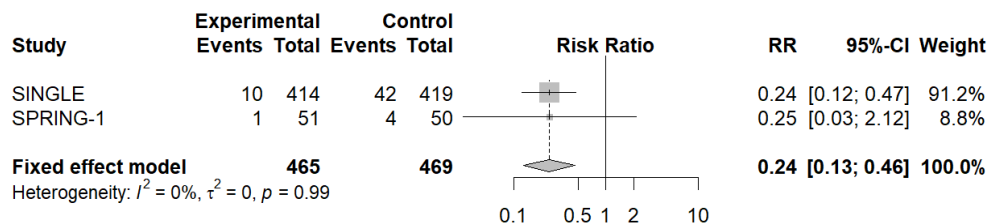


Abbildung 35: Meta-Analyse für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV

Tabelle 4-84: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                       | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                              | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                  |              |                              |     |                              |                            |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                          | 108          | 5 (4,6)                      | 108 | 11 (10,2)                    | 0,45 [0,16; 1,26]          |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                          | 364          | 11 (3,0)                     | 364 | 27 (7,4)                     | 0,41 [0,21; 0,81]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              | 0,42 [0,24; 0,74]          | 0,003               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                  |              |                              |     |                              |                            |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                       | 414          | 14 (3,4)                     | 419 | 52 (12,4)                    | 0,27 [0,15; 0,48]          |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                     | 51           | 2 (3,9)                      | 50  | 5 (10,0)                     | 0,39 [0,08; 1,93]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              | 0,28 [0,17; 0,49]          | < 0,001             |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                            |              |                              |     |                              | 1,49 [0,68; 3,26]          | 0,322               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |              |                              |     |                              |                            |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 5 Patienten (4,6 %) im DOR-Arm bzw. 11 Patienten (10,2 %) im EFV-Arm UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,45 [0,16; 1,26].

In der Studie 021 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 11 Patienten (3,0 %) im DOR-Arm bzw. 27 Patienten (7,4 %) im EFV-Arm UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR gegenüber EFV: 0,41 [0,21; 0,81].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 14 Patienten (3,4 %) im DTG-Arm bzw. 52 Patienten (12,4 %) im EFV-Arm UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG: 0,27 [0,15; 0,48].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 2 Patienten (3,9 %) im DTG-Arm bzw. 5 Patienten (10,0 %) im EFV-Arm UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,39 [0,08; 1,93].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0$  %) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,42 [0,24; 0,74],  $p = 0,003$ ). Abbildung 36 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DTG gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,28 [0,17; 0,49],  $p < 0,001$ ). Abbildung 37 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts UE, die zum Therapieabbruch führten (RR [95 %-KI]: 1,49 [0,68; 3,26],  $p = 0,322$ ).

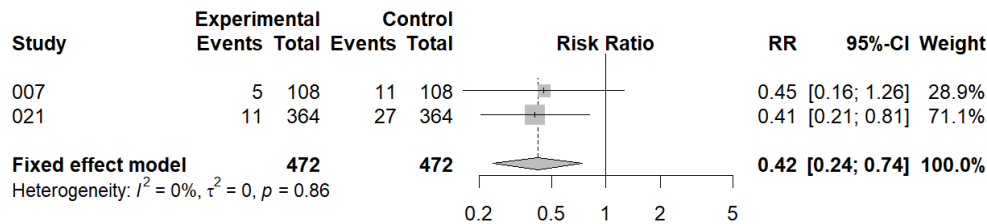


Abbildung 36: Meta-Analyse für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV

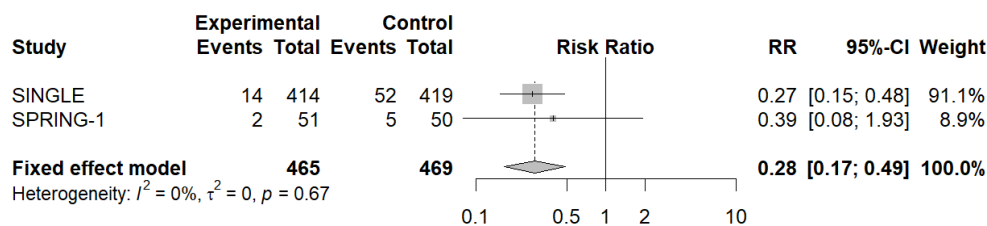


Abbildung 37: Meta-Analyse für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV

**Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r als Brückenkomparator**

Tabelle 4-85: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                          | DOR bzw. DTG |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                 | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                   |              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                             | 383          | 6 (1,6)                      | 383   | 12 (3,1)                     | 0,50 [0,19; 1,32]          | 0,161               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                   |              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                        | 242          | 4 (1,7)                      | 242   | 10 (4,1)                     | 0,40 [0,13; 1,26]          | 0,117               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                               |              |                              |       |                              | 1,25 [0,28; 5,61]          | 0,771               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 wurden bis Woche 48 bei 6 Patienten (1,6 %) in der DOR-Gruppe und 12 Patienten (3,1 %) in der DRV/r-Gruppe UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,50 [0,19; 1,32], p = 0,161).

In der Studie FLAMINGO wurden bis Woche 48 bei 4 Patienten (1,7 %) in der DTG-Gruppe und 10 Patienten (4,1 %) in der DRV/r-Gruppe UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,40 [0,13; 1,26], p = 0,117).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts UE, die zum Therapieabbruch führten (RR [95 %-KI]: 1,25 [0,28; 5,61], p = 0,771).

Tabelle 4-86: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                          | DOR bzw. DTG |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                 | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                   |              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                             | 383          | 6 (1,6)                      | 383   | 13 (3,4)                     | 0,46 [0,18; 1,20]          | 0,113               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                   |              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                        | 242          | 7 (2,9)                      | 242   | 15 (6,2)                     | 0,47 [0,19; 1,12]          | 0,089               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                               |              |                              |       |                              | 0,99 [0,27; 3,63]          | 0,987               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 wurden bis Woche 96 bei 6 Patienten (1,6 %) in der DOR-Gruppe und 13 Patienten (3,4 %) in der DRV/r-Gruppe UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,46 [0,18; 1,20], p = 0,113).

In der Studie FLAMINGO wurden bis Woche 96 bei 7 Patienten (2,9 %) in der DTG-Gruppe und 15 Patienten (6,2 %) in der DRV/r-Gruppe UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,47 [0,19; 1,12], p = 0,089).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts UE, die zum Therapieabbruch führten (RR [95 %-KI]: 0,99 [0,27; 3,63], p = 0,987).

**4.3.2.1.3.1.6.4 Erkrankungen des Nervensystems (SOC)****Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via EFV als Brückenkompator**

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                               | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                      | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                                                  | 108          | 30 (27,8)                    | 108 | 46 (42,6)                    | 0,65 [0,45; 0,95]          |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                                                  | 364          | 95 (26,1)                    | 364 | 177 (48,6)                   | 0,54 [0,44; 0,66]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 0,56 [0,45; 0,67]          | < 0,001             |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                               | 414          | 111 (26,8)                   | 419 | 212 (50,6)                   | 0,53 [0,44; 0,64]          |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                             | 51           | 12 (23,5)                    | 50  | 20 (40,0)                    | 0,59 [0,32; 1,07]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 0,54 [0,45; 0,64]          | < 0,001             |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                    |              |                              |     |                              | 1,05 [0,82; 1,35]          | 0,716               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |              |                              |     |                              |                            |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 30 Patienten (27,8 %) im DOR-Arm bzw. 46 Patienten (42,6 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Nervensystems dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DOR: 0,65 [0,45; 0,95].

In der Studie 021 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 95 Patienten (26,1 %) im DOR-Arm bzw. 177 Patienten (48,6 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Nervensystems dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR: 0,54 [0,44; 0,66].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 48 bei insgesamt 111 Patienten (26,8 %) im DTG-Arm bzw. 212 Patienten (50,6 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Nervensystems dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG: 0,53 [0,44; 0,64].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 12 Patienten (23,5 %) im DTG-Arm bzw. 20 Patienten (40,0 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Nervensystems dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,59 [0,32; 1,07].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,56 [0,45; 0,67],  $p < 0,001$ ). Abbildung 38 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DTG gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,54 [0,45; 0,64],  $p < 0,001$ ). Abbildung 39 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Erkrankungen des Nervensystems (SOC) (RR [95 %-KI]: 1,05 [0,82; 1,35],  $p = 0,716$ ).

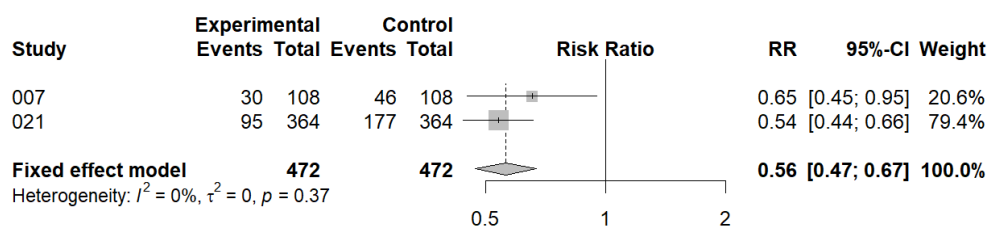


Abbildung 38: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV

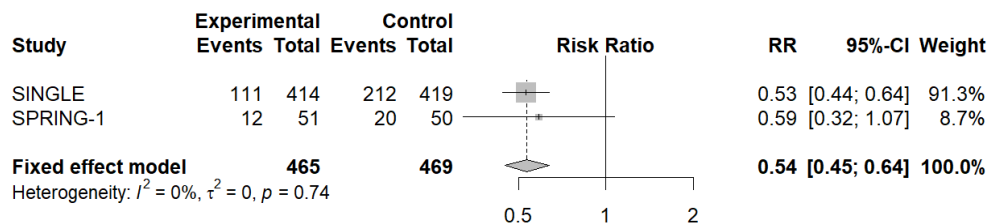


Abbildung 39: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV



Tabelle 4-88: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                               | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                      | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                                                  | 108          | 34 (31,5)                    | 108 | 47 (43,5)                    | 0,72 [0,51; 1,03]          |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                                                  | 364          | 112 (30,8)                   | 364 | 188 (51,6)                   | 0,60 [0,50; 0,72]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 0,62 [0,53; 0,73]          | < 0,001             |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                               | 414          | 121 (29,2)                   | 419 | 225 (53,7)                   | 0,54 [0,46; 0,65]          |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                             | 51           | 13 (25,5)                    | 50  | 21 (42,0)                    | 0,61 [0,34; 1,07]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 0,55 [0,47; 0,65]          | < 0,001             |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                    |              |                              |     |                              | 1,13 [0,90; 1,43]          | 0,303               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |              |                              |     |                              |                            |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 34 Patienten (31,5 %) im DOR-Arm bzw. 47 Patienten (43,5 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Nervensystems dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 0,72 [0,51; 1,03].

In der Studie 021 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 112 Patienten (30,8 %) im DOR-Arm bzw. 188 Patienten (51,6 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Nervensystems dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR: 0,60 [0,50; 0,72].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 121 Patienten (29,2 %) im DTG-Arm bzw. 225 Patienten (53,7 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Nervensystems dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG: 0,54 [0,46; 0,65].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 13 Patienten (25,5 %) im DTG-Arm bzw. 21 Patienten (42,0 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Nervensystems dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,61 [0,34; 1,07].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,62 [0,53; 0,73],  $p < 0,001$ ). Abbildung 40 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DTG gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,55 [0,47; 0,65],  $p < 0,001$ ). Abbildung 41 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Erkrankungen des Nervensystems (SOC) (RR [95 %-KI]: 1,13 [0,90; 1,43],  $p = 0,303$ ).

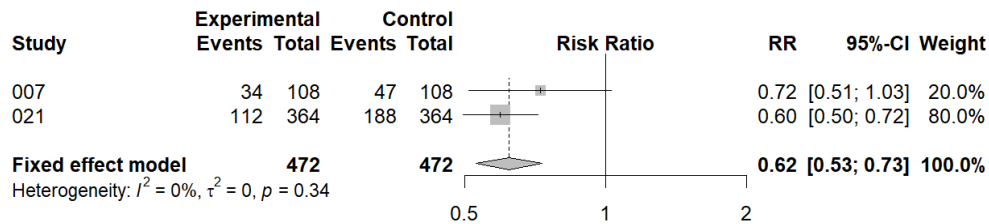


Abbildung 40: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV

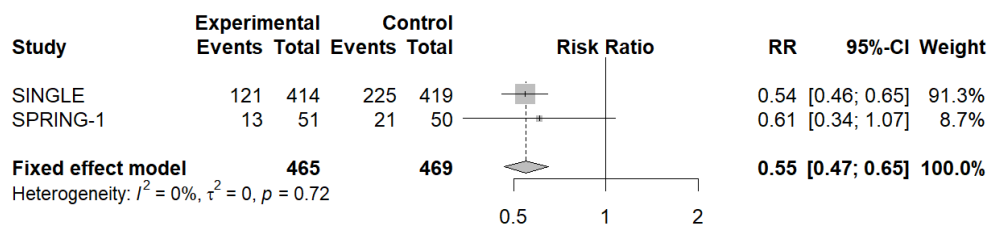


Abbildung 41: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV

**Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r als Brückenkomparator**

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                             | DOR bzw. DTG                 |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | N                            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                                                | 383                          | 86 (22,5)                    | 383   | 73 (19,1)                    | 1,18 [0,89; 1,56]          | 0,248               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                                           | Keine Information verfügbar. |                              |       |                              |                            |                     |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                              |       |                              | Keine Berechnung möglich.  |                     |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |                              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 traten bis Woche 48 unter DOR bei 86 Patienten (22,5 %) Erkrankungen des Nervensystems (SOC) auf, im DRV/r-Arm wurden insgesamt 73 Patienten (19,1 %) mit Erkrankungen des Nervensystems (SOC) dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und DRV/r: 1,18 [0,89; 1,56], p = 0,248.

Für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO zu Woche 48 identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                             | DOR bzw. DTG                 |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | N                            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                                                | 383                          | 94 (24,5)                    | 383   | 84 (21,9)                    | 1,12 [0,86; 1,45]          | 0,393               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                                           | Keine Information verfügbar. |                              |       |                              |                            |                     |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                              |       |                              | Keine Berechnung möglich.  |                     |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |                              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 traten bis Woche 96 unter DOR bei 94 Patienten (24,5 %) Erkrankungen des Nervensystems (SOC) auf, im DRV/r-Arm wurden insgesamt 84 Patienten (21,9 %) dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und DRV/r: 1,12 [0,86; 1,45],  $p = 0,393$ .

Für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO zu Woche 96 identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

#### 4.3.2.1.3.1.6.5 Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

##### Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via EFV als Brückenkompator

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                               | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied             |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|--------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                      | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko/<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                                |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                                                  | 108          | 31 (28,7)                    | 108 | 48 (44,4)                    | 0,65 [0,45; 0,93]              |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                                                  | 364          | 62 (17,0)                    | 364 | 122 (33,5)                   | 0,51 [0,39; 0,67]              |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 0,55 [0,44; 0,68]              | < 0,001             |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                                |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                               | 414          | 125 (30,2)                   | 419 | 168 (40,1)                   | 0,75 [0,62; 0,91]              |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                             | 51           | 6 (11,8)                     | 50  | 14 (28,0)                    | 0,42 [0,18; 1,01]              |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 0,73 [0,61; 0,87]              | < 0,001             |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                    |              |                              |     |                              | 0,75 [0,57; 0,9997]            | 0,0498              |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |              |                              |     |                              |                                |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 31 Patienten (28,7 %) im DOR-Arm bzw. 48 Patienten (44,4 %) im EFV-Arm psychiatrische Erkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DOR: 0,65 [0,45; 0,93].

In der Studie 021 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 62 Patienten (17,0 %) im DOR-Arm bzw. 122 Patienten (33,5 %) im EFV-Arm psychiatrische Erkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR: 0,51 [0,39; 0,67].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 48 bei insgesamt 125 Patienten (30,2 %) im DTG-Arm bzw. 168 Patienten (40,1 %) im EFV-Arm psychiatrische Erkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG: 0,75 [0,62; 0,91].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 6 Patienten (11,8 %) im DTG-Arm bzw. 14 Patienten (28,0 %) im EFV-Arm psychiatrische Erkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,42 [0,18; 1,01].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 8\%$ ) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,55 [0,44; 0,68],  $p < 0,001$ ). Abbildung 42 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 für Psychiatrische Erkrankungen zu Woche 48 ist vernachlässigbar heterogen ( $I^2 = 39\%$ ); der Heterogenitätstest liegt bei  $p = 0,20$ , weshalb die statistische Zusammenfassung durchgeführt wurde. Im Ergebnis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG gegenüber EFV: RR [95 %-KI]: 0,73 [0,61; 0,87],  $p < 0,001$ . Abbildung 43 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DOR hinsichtlich des Endpunkts Psychiatrische Erkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,75 [0,57; 0,9997],  $p = 0,0498$ ).

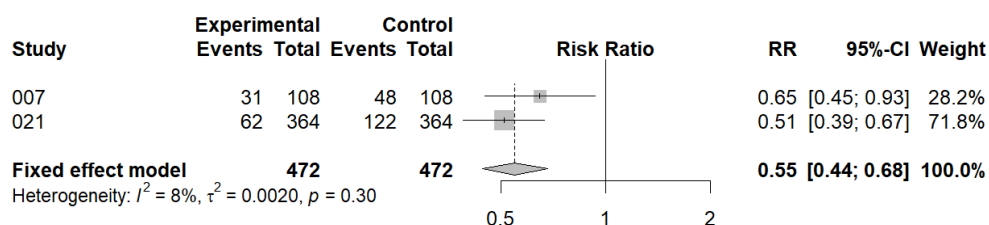


Abbildung 42: Meta-Analyse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV

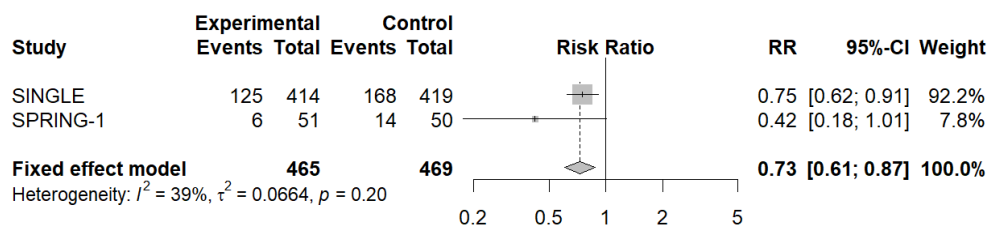


Abbildung 43: Meta-Analyse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                               | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                      | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                                                  | 108          | 35 (32,4)                    | 108 | 51 (47,2)                    | 0,69 [0,49; 0,96]          |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                                                  | 364          | 79 (21,7)                    | 364 | 136 (37,4)                   | 0,58 [0,46; 0,74]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 0,61 [0,50; 0,74]          | < 0,001             |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                               | 414          | 144 (34,8)                   | 419 | 178 (42,5)                   | 0,82 [0,69; 0,97]          |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                             | 51           | 10 (19,6)                    | 50  | 19 (38,0)                    | 0,52 [0,27; 0,997]         |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 0,79 [0,67; 0,93]          | 0,005               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                    |              |                              |     |                              | 0,77 [0,60; 0,998]         | 0,048               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |              |                              |     |                              |                            |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 35 Patienten (32,4 %) im DOR-Arm bzw. 51 Patienten (47,2 %) im EFV-Arm psychiatrische Erkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DOR: 0,69 [0,49; 0,96].

In der Studie 021 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 79 Patienten (21,7 %) im DOR-Arm bzw. 136 Patienten (37,4 %) im EFV-Arm psychiatrische Erkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR: 0,58 [0,46; 0,74].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 144 Patienten (34,8 %) im DTG-Arm bzw. 178 Patienten (42,5 %) im EFV-Arm psychiatrische Erkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG: 0,82 [0,69; 0,97].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 10 Patienten (19,6 %) im DTG-Arm bzw. 19 Patienten (38,0 %) im EFV-Arm psychiatrische Erkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG: 0,52 [0,27; 0,997].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,50; 0,74],  $p < 0,001$ ). Abbildung 44 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 für Psychiatrische Erkrankungen zu Woche 96 ist mäßig heterogen ( $I^2 = 44\%$ ); der Heterogenitätstest liegt bei  $p = 0,18$ , weshalb die statistische Zusammenfassung durchgeführt wurde. Im Ergebnis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG gegenüber EFV: RR [95 %-KI]: 0,79 [0,67; 0,93],  $p = 0,005$ . Abbildung 45 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DOR hinsichtlich des Endpunkts Psychiatrische Erkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,77 [0,60; 0,998],  $p = 0,048$ ).

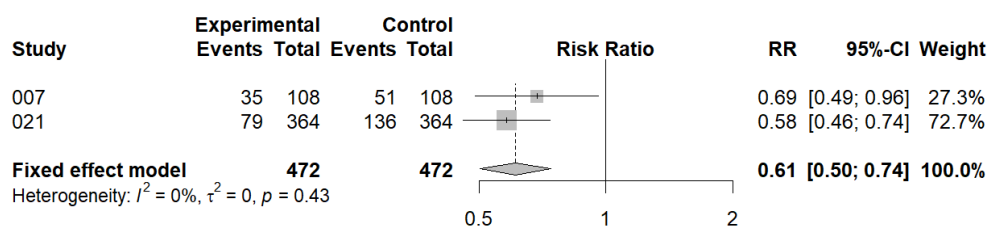


Abbildung 44: Meta-Analyse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV

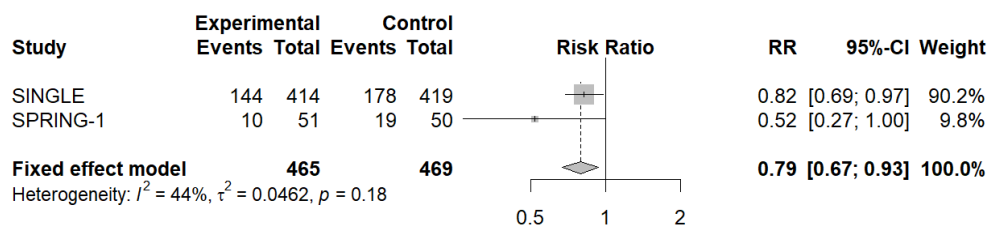


Abbildung 45: Meta-Analyse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV



**Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r als Brückenkomparator**

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                             | DOR bzw. DTG                 |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | N                            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                                                | 383                          | 51 (13,3)                    | 383   | 51 (13,3)                    | 1,00 [0,70; 1,44]          | 1,000               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                                           | Keine Information verfügbar. |                              |       |                              |                            |                     |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                              |       |                              | Keine Berechnung möglich.  |                     |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |                              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 traten bis Woche 48 sowohl unter DOR als auch unter DRV/r bei jeweils 51 Patienten (13,3 %) Psychiatrische Erkrankungen (SOC) auf. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und DRV/r: 1,00 [0,70; 1,44], p = 1,000.

Für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO zu Woche 48 identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                             | DOR bzw. DTG                 |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | N                            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                                                | 383                          | 65 (17,0)                    | 383   | 65 (17,0)                    | 1,00 [0,73; 1,37]          | > 0,999             |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                                           | Keine Information verfügbar. |                              |       |                              |                            |                     |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                              |       |                              | Keine Berechnung möglich.  |                     |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |                              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 traten bis Woche 96 sowohl unter DOR als auch unter DRV/r bei jeweils 65 Patienten (17,0 %) Psychiatrische Erkrankungen (SOC) auf. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und DRV/r: 1,00 [0,73; 1,37],  $p > 0,999$ .

Für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO zu Woche 96 identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

**4.3.2.1.3.1.6.6 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)****Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via EFV als Brückenkomparator**

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                               | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                      | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                                                  | 108          | 17 (15,7)                    | 108 | 19 (17,6)                    | 0,89 [0,49; 1,63]          |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                                                  | 364          | 34 (9,3)                     | 364 | 48 (13,2)                    | 0,71 [0,47; 1,07]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 0,76 [0,54; 1,07]          | 0,116               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                               | 414          | 84 (20,3)                    | 419 | 82 (19,6)                    | 1,04 [0,79; 1,36]          |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                             | 51           | 9 (17,6)                     | 50  | 10 (20,0)                    | 0,88 [0,39; 1,99]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 1,02 [0,79; 1,32]          | 0,882               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                    |              |                              |     |                              | 0,75 [0,49; 1,14]          | 0,180               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |              |                              |     |                              |                            |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 17 Patienten (15,7 %) im DOR-Arm bzw. 19 Patienten (17,6 %) im EFV-Arm Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 0,89 [0,49; 1,63].

In der Studie 021 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 34 Patienten (9,3 %) im DOR-Arm bzw. 48 Patienten (13,2 %) im EFV-Arm Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,71 [0,47; 1,07].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 48 bei insgesamt 84 Patienten (20,3 %) im DTG-Arm bzw. 82 Patienten (19,6 %) im EFV-Arm Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 1,04 [0,79; 1,36].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 9 Patienten (17,6 %) im DTG-Arm bzw. 10 Patienten (20,0 %) im EFV-Arm Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und

Knochenerkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,88 [0,39; 1,99].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 0,76 [0,54; 1,07],  $p = 0,116$ ). Abbildung 46 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 1,02 [0,79; 1,32],  $p = 0,882$ ). Abbildung 47 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des Endpunkts Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,75 [0,49; 1,14],  $p = 0,180$ ).

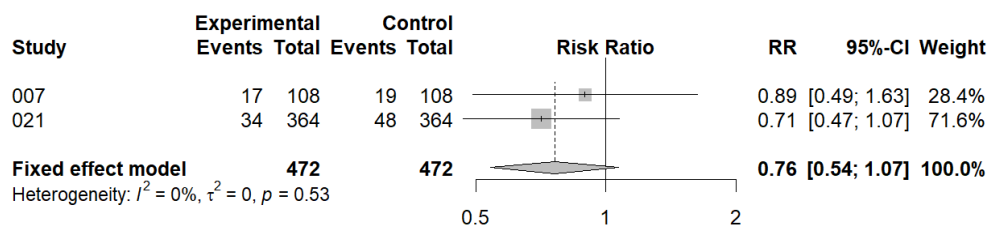


Abbildung 46: Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV

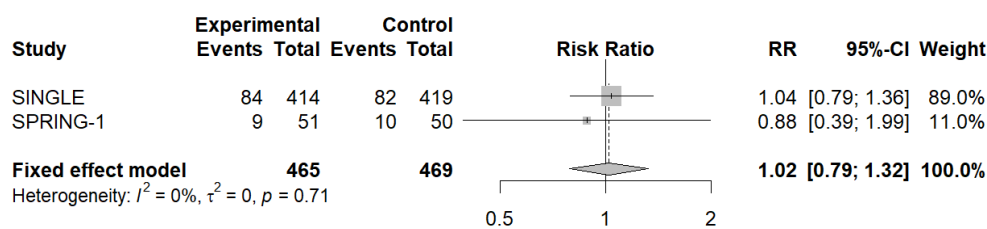


Abbildung 47: Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                               | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                      | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                                                  | 108          | 26 (24,1)                    | 108 | 23 (21,3)                    | 1,13 [0,69; 1,85]          |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                                                  | 364          | 60 (16,5)                    | 364 | 65 (17,9)                    | 0,92 [0,67; 1,27]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 0,98 [0,75; 1,28]          | 0,867               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                               | 414          | 109 (26,3)                   | 419 | 93 (22,2)                    | 1,19 [0,93; 1,51]          |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                             | 51           | 13 (25,5)                    | 50  | 12 (24,0)                    | 1,06 [0,54; 2,10]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 1,17 [0,93; 1,47]          | 0,171               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                    |              |                              |     |                              | 0,83 [0,59; 1,19]          | 0,311               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |              |                              |     |                              |                            |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 26 Patienten (24,1 %) im DOR-Arm bzw. 23 Patienten (21,3 %) im EFV-Arm Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 1,13 [0,69; 1,85].

In der Studie 021 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 60 Patienten (16,5 %) im DOR-Arm bzw. 65 Patienten (17,9 %) im EFV-Arm Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,92 [0,67; 1,27].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 109 Patienten (26,3 %) im DTG-Arm bzw. 93 Patienten (22,2 %) im EFV-Arm Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 1,19 [0,93; 1,51].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 13 Patienten (25,5 %) im DTG-Arm bzw. 12 Patienten (24,0 %) im EFV-Arm Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 1,06 [0,54; 2,10].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 0,98 [0,75; 1,28],  $p = 0,867$ ). Abbildung 48 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 1,17 [0,93; 1,47],  $p = 0,171$ ). Abbildung 49 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des Endpunkts Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,83 [0,59; 1,19],  $p = 0,311$ ).

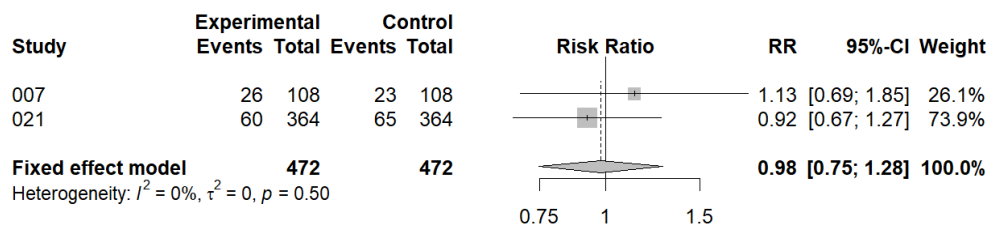


Abbildung 48: Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV

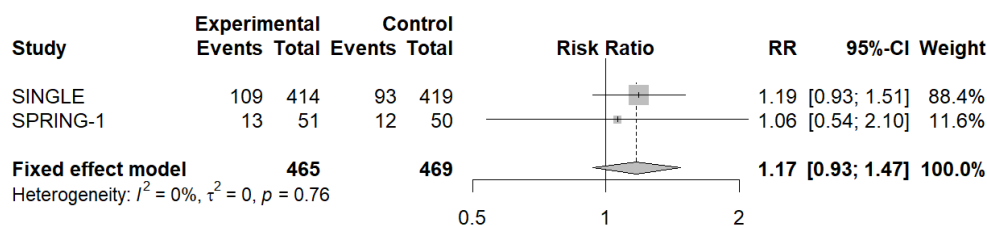


Abbildung 49: Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV

**Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r als Brückenkomparator**

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                             | DOR bzw. DTG                 |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | N                            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                                                | 383                          | 58 (15,1)                    | 383   | 40 (10,4)                    | 1,45 [0,99; 2,11]          | 0,054               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                                           | Keine Information verfügbar. |                              |       |                              |                            |                     |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                              |       |                              | Keine Berechnung möglich.  |                     |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |                              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 traten bis Woche 48 unter DOR bei 58 Patienten (15,1 %) Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) auf, im DRV/r-Arm wurden insgesamt 40 Patienten (10,4 %) damit dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und DRV/r: 1,45 [0,99; 2,11], p = 0,054.

Für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO zu Woche 48 identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                             | DOR bzw. DTG                 |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | N                            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                                                | 383                          | 79 (20,6)                    | 383   | 59 (15,4)                    | 1,34 [0,99; 1,82]          | 0,062               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                                           | Keine Information verfügbar. |                              |       |                              |                            |                     |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                              |       |                              | Keine Berechnung möglich.  |                     |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |                              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 traten bis Woche 96 unter DOR bei 79 Patienten (20,6 %) Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) auf, im DRV/r-Arm wurden insgesamt 59 Patienten (15,4 %) damit dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und DRV/r: 1,34 [0,99; 1,82], p = 0,062.

Für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO zu Woche 96 identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.



**4.3.2.1.3.1.6.7 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)****Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via EFV als Brückenkomparator**

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                               | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                      | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                                                  | 108          | 41 (38,0)                    | 108 | 43 (39,8)                    | 0,95 [0,68; 1,33]          |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                                                  | 364          | 120 (33,0)                   | 364 | 136 (37,4)                   | 0,88 [0,72; 1,08]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 0,90 [0,76; 1,07]          | 0,223               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                               | 414          | 180 (43,5)                   | 419 | 184 (43,9)                   | 0,99 [0,85; 1,16]          |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                             | 51           | 17 (33,3)                    | 50  | 19 (38)                      | 0,88 [0,52; 1,48]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 0,98 [0,84; 1,14]          | 0,782               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                    |              |                              |     |                              | 0,92 [0,73; 1,15]          | 0,460               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |              |                              |     |                              |                            |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 41 Patienten (38,0 %) im DOR-Arm bzw. 43 Patienten (39,8 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 0,95 [0,68; 1,33].

In der Studie 021 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 120 Patienten (33,0 %) im DOR-Arm bzw. 136 Patienten (37,4 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 0,88 [0,72; 1,08].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 48 bei insgesamt 180 Patienten (43,5 %) im DTG-Arm bzw. 184 Patienten (43,9 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 0,99 [0,85; 1,16].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 17 Patienten (33,3 %) im DTG-Arm bzw. 19 Patienten (38,0 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,88 [0,52; 1,48].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,90 [0,76; 1,07],  $p = 0,223$ ). Abbildung 50 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,98 [0,84; 1,14],  $p = 0,782$ ). Abbildung 51 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,92 [0,73; 1,15],  $p = 0,460$ ).

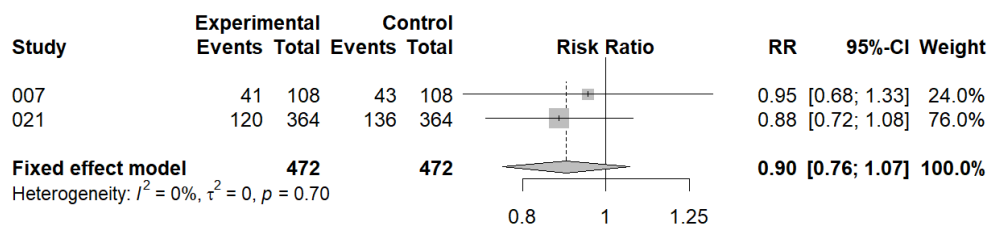


Abbildung 50: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV

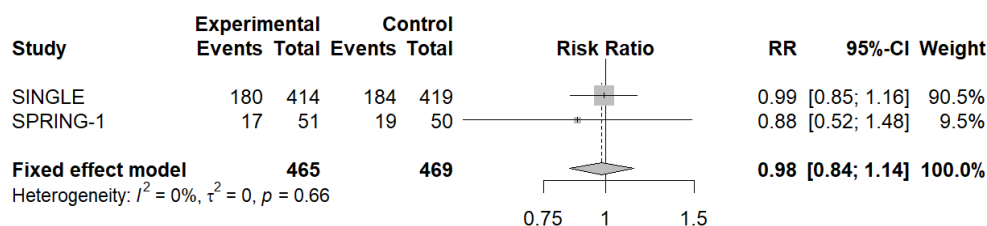


Abbildung 51: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                            | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                   | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                       |              |                              |     |                              |                            |                     |
| 007                                                                                                                                                                               | 108          | 47 (43,5)                    | 108 | 49 (45,4)                    | 0,96 [0,71; 1,29]          |                     |
| 021                                                                                                                                                                               | 364          | 143 (39,3)                   | 364 | 150 (41,2)                   | 0,95 [0,80; 1,14]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                      |              |                              |     |                              | 0,95 [0,82; 1,11]          | 0,552               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                       |              |                              |     |                              |                            |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                            | 414          | 199 (48,1)                   | 419 | 199 (47,5)                   | 1,01 [0,88; 1,17]          |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                          | 51           | 19 (37,3)                    | 50  | 21 (42)                      | 0,89 [0,55; 1,44]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                      |              |                              |     |                              | 1,00 [0,87; 1,15]          | > 0,999             |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                 |              |                              |     |                              | 0,95 [0,78; 1,17]          | 0,657               |
| a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |              |                              |     |                              |                            |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 47 Patienten (43,5 %) im DOR-Arm bzw. 49 Patienten (45,4 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,96 [0,71; 1,29].

In der Studie 021 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 143 Patienten (39,3 %) im DOR-Arm bzw. 150 Patienten (41,2 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,95 [0,80; 1,14].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 199 Patienten (48,1 %) im DTG-Arm bzw. 199 Patienten (47,5 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 1,01 [0,88; 1,17].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 19 Patienten (37,3 %) im DTG-Arm bzw. 21 Patienten (42,0 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,89 [0,55; 1,44].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und EFV (RR [95 %-KI]: 0,95 [0,82; 1,11],  $p = 0,552$ ). Abbildung 52 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG und EFV (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,87; 1,15],  $p > 0,999$ ). Abbildung 53 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,95 [0,78; 1,17],  $p = 0,657$ ).

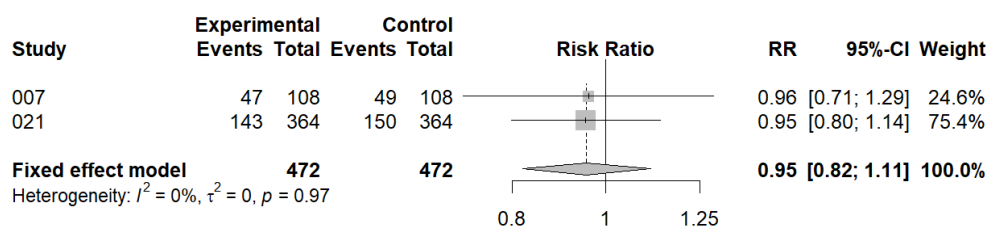


Abbildung 52: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV

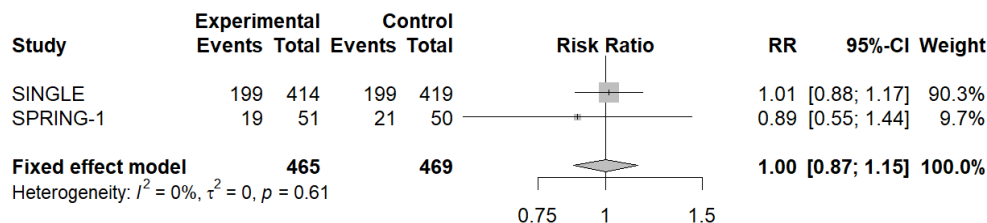


Abbildung 53: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV

**Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r als Brückenkomparator**

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                          | DOR bzw. DTG                 |                                 | DRV/r |                                 | Gruppenunterschied            |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                 | N                            | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | N     | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Relatives Risiko<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                   |                              |                                 |       |                                 |                               |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                             | 383                          | 137 (35,8)                      | 383   | 162 (42,3)                      | 1,45 [0,99; 2,11]             | 0,054               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                   |                              |                                 |       |                                 |                               |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                        | Keine Information verfügbar. |                                 |       |                                 |                               |                     |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                               |                              |                                 |       |                                 | Keine Berechnung möglich.     |                     |
| a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |                              |                                 |       |                                 |                               |                     |

In der Studie 018 traten bis Woche 48 unter DOR bei 137 Patienten (35,8 %) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf, im DRV/r-Arm wurden insgesamt 162 Patienten (42,3 %) dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und DRV/r: 1,45 [0,99; 2,11], p = 0,054.

Für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO zu Woche 48 identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                             | DOR bzw. DTG                 |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | N                            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                                                | 383                          | 155 (40,5)                   | 383   | 174 (45,4)                   | 1,34 [0,99; 1,82]          | 0,062               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                                           | Keine Information verfügbar. |                              |       |                              |                            |                     |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                              |       |                              | Keine Berechnung möglich.  |                     |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |                              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 traten bis Woche 96 unter DOR bei 155 Patienten (40,5 %) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf, im DRV/r-Arm wurden insgesamt 174 Patienten (45,4 %) dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und DRV/r: 1,34 [0,99; 1,82],  $p = 0,062$ .

Für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO zu Woche 96 identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

**4.3.2.1.3.1.6.8 Herzerkrankungen (SOC)****Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via EFV als Brückenkomparator**

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Herzerkrankungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                               | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                      | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                                                  | 108          | 4 (3,7)                      | 108 | 3 (2,8)                      | 1,33 [0,31; 5,82]          |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                                                  | 364          | 6 (1,6)                      | 364 | 4 (1,1)                      | 1,50 [0,44; 5,27]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 1,43 [0,55; 3,72]          | 0,465               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                               | 414          | 9 (2,2)                      | 419 | 6 (1,4)                      | 1,52 [0,55; 4,23]          |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                             | 51           | 1 (2,0)                      | 50  | 1 (2,0)                      | 0,98 [0,06; 15,25]         |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 1,44 [0,55; 3,75]          | 0,455               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                    |              |                              |     |                              | 0,99 [0,26; 3,84]          | 0,991               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |              |                              |     |                              |                            |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 4 Patienten (3,7 %) im DOR-Arm bzw. 3 Patienten (2,8 %) im EFV-Arm Herzerkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 1,33 [0,31; 5,82].

In der Studie 021 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 6 Patienten (1,6 %) im DOR-Arm bzw. 4 Patienten (1,1 %) im EFV-Arm Herzerkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 1,50 [0,44; 5,27].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 48 bei insgesamt 9 Patienten (2,2 %) im DTG-Arm bzw. 6 Patienten (1,4 %) im EFV-Arm Herzerkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 1,52 [0,55; 4,23].

In der Studie SPRING-1 wurde bis Woche 48 bei jeweils einem Patienten (2,0 %) im DTG- bzw. EFV-Arm Herzerkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,98 [0,06; 15,25].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und EFV (RR [95 %-KI]: 1,43 [0,55; 3,72],  $p = 0,465$ ). Abbildung 54 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG und EFV (RR [95 %-KI]: 1,44 [0,55; 3,75],  $p = 0,455$ ). Abbildung 55 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Herzerkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,99 [0,26; 3,84],  $p = 0,991$ ).

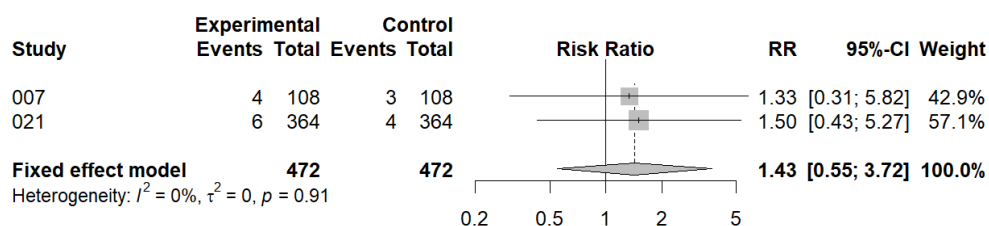


Abbildung 54: Meta-Analyse für Herzerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV

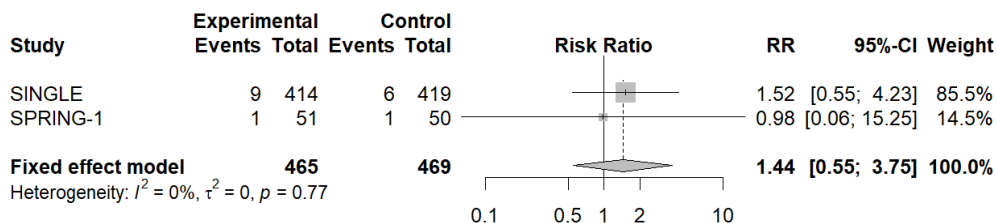


Abbildung 55: Meta-Analyse für Herzerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV



Tabelle 4-104: Ergebnisse für Herzerkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                               | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                      | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                                                  | 108          | 5 (4,6)                      | 108 | 4 (3,7)                      | 1,25 [0,35; 4,53]          |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                                                  | 364          | 9 (2,5)                      | 364 | 5 (1,4)                      | 1,80 [0,61; 5,32]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 1,56 [0,68; 3,55]          | 0,295               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                               | 414          | 11 (2,7)                     | 419 | 8 (1,9)                      | 1,39 [0,57; 3,42]          |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                             | 51           | 2 (3,9)                      | 50  | 1 (2,0)                      | 1,96 [0,18; 20,94]         |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 1,46 [0,63; 3,37]          | 0,381               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                    |              |                              |     |                              | 1,07 [0,33; 3,47]          | 0,912               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |              |                              |     |                              |                            |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 5 Patienten (4,6 %) im DOR-Arm bzw. 4 Patienten (3,7 %) im EFV-Arm Herzerkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 1,25 [0,35; 4,53].

In der Studie 021 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 9 Patienten (2,5 %) im DOR-Arm bzw. 5 Patienten (1,4 %) im EFV-Arm Herzerkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 1,80 [0,61; 5,32].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 11 Patienten (2,7 %) im DTG-Arm bzw. 8 Patienten (1,9 %) im EFV-Arm Herzerkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 1,39 [0,57; 3,42].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 2 Patienten (3,9 %) im DTG-Arm bzw. bei einem Patienten (2,0 %) im EFV-Arm Herzerkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 1,96 [0,18; 20,94].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,56 [0,68; 3,55],  $p = 0,295$ ). Abbildung 56 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,46 [0,63; 3,37],  $p = 0,381$ ). Abbildung 57 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Herzerkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 1,07 [0,33; 3,47],  $p = 0,912$ ).

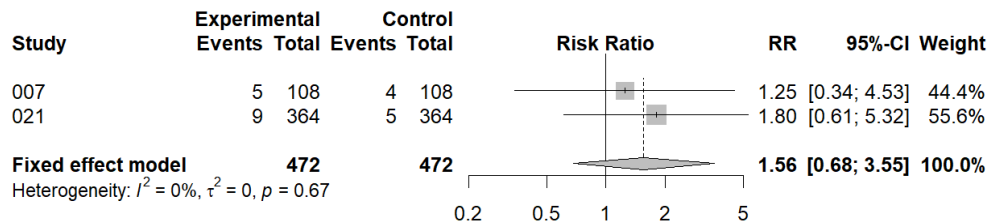


Abbildung 56: Meta-Analyse für Herzerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV

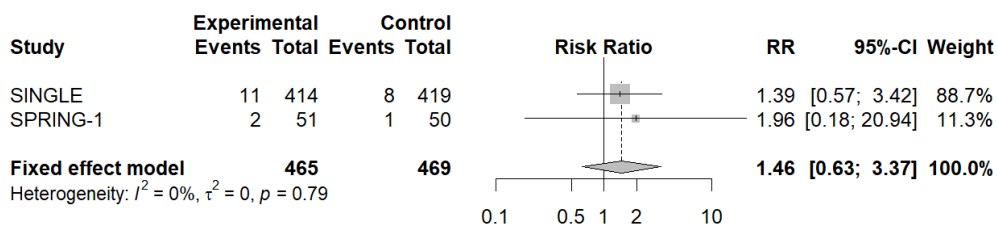


Abbildung 57: Meta-Analyse für Herzerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV

**Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r als Brückenkomparator**

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Herzerkrankungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                             | DOR bzw. DTG                 |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | N                            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                                                | 383                          | 5 (1,3)                      | 383   | 4 (1,0)                      | 1,25 [0,34; 4,62]          | 0,738               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                                           | Keine Information verfügbar. |                              |       |                              |                            |                     |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                              |       |                              | Keine Berechnung möglich.  |                     |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |                              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 traten bis Woche 48 unter DOR bei 5 Patienten (1,3 %) Herzerkrankungen (SOC) auf, im DRV/r-Arm wurden insgesamt 4 Patienten (1,0 %) dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und DRV/r: 1,25 [0,34; 4,62], p = 0,738.

Für Herzerkrankungen (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO zu Woche 48 identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Herzerkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                             | DOR bzw. DTG                                       | DRV/r                                              | Gruppenunterschied            |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | <div>Patienten mit Ereignis<br/>N      n (%)</div> | <div>Patienten mit Ereignis<br/>N      n (%)</div> | Relatives Risiko<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                    |                                                    |                               |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                                                | 383    9 (2,3)                                     | 383    8 (2,1)                                     | 1,13 [0,44; 2,89]             | 0,806               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                    |                                                    |                               |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                                           | Keine Information verfügbar.                       |                                                    |                               |                     |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                  |                                                    |                                                    | Keine Berechnung möglich.     |                     |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |                                                    |                                                    |                               |                     |

In der Studie 018 trat bis Woche 96 unter DOR bei 9 Patienten (2,3 %) mindestens eine Herzerkrankung (SOC) auf, im DRV/r-Arm wurden insgesamt 8 Patienten (2,1 %) dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und DRV/r: 1,13 [0,44; 2,89],  $p = 0,806$ .

Für Herzerkrankungen (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO zu Woche 96 identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

**4.3.2.1.3.1.6.9 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)****Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via EFV als Brückenkompator**

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                               | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                      | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                                                  | 108          | 6 (5,6)                      | 108 | 10 (9,3)                     | 0,60 [0,23; 1,59]          |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                                                  | 364          | 26 (7,1)                     | 364 | 35 (9,6)                     | 0,74 [0,46; 1,21]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 0,71 [0,46; 1,10]          | 0,124               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                               | 414          | 22 (5,3)                     | 419 | 37 (8,8)                     | 0,60 [0,36; 1,002]         |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                             | 51           | 2 (3,9)                      | 50  | 1 (2,0)                      | 1,96 [0,18; 20,94]         |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 0,64 [0,39; 1,05]          | 0,075               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                    |              |                              |     |                              | 1,11 [0,58; 2,15]          | 0,747               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |              |                              |     |                              |                            |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 6 Patienten (5,6 %) im DOR-Arm bzw. 10 Patienten (9,3 %) im EFV-Arm Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,60 [0,23; 1,59].

In der Studie 021 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 26 Patienten (7,1 %) im DOR-Arm bzw. 35 Patienten (9,6 %) im EFV-Arm Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,74 [0,46; 1,21].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 48 bei insgesamt 22 Patienten (5,3 %) im DTG-Arm bzw. 37 Patienten (8,8 %) im EFV-Arm Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,60 [0,36; 1,00].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 2 Patienten (3,9 %) im DTG-Arm bzw. einem Patienten (2,0 %) im EFV-Arm Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 1,96 [0,18; 20,94].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,71 [0,46; 1,10],  $p = 0,124$ ). Abbildung 58 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,64 [0,39; 1,05],  $p = 0,075$ ). Abbildung 59 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 1,11 [0,58; 2,15],  $p = 0,747$ ).

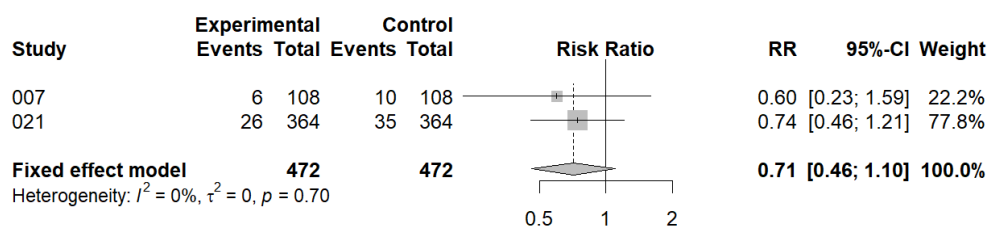


Abbildung 58: Meta-Analyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV

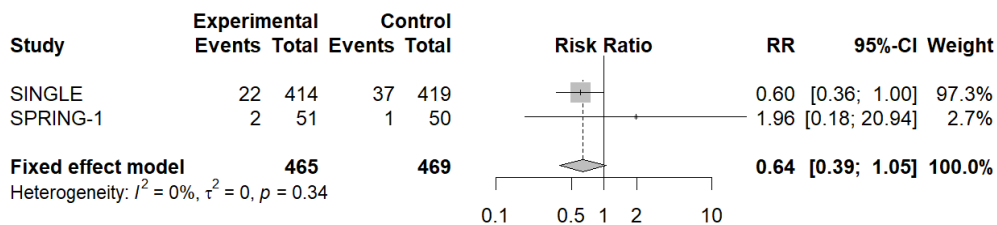


Abbildung 59: Meta-Analyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                               | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                      | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                                                  | 108          | 8 (7,4)                      | 108 | 12 (11,1)                    | 0,67 [0,28; 1,57]          |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                                                  | 364          | 30 (8,2)                     | 364 | 42 (11,5)                    | 0,71 [0,46; 1,12]          |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 0,70 [0,47; 1,04]          | 0,081               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                            |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                               | 414          | 40 (9,7)                     | 419 | 42 (10,0)                    | 0,96 [0,64; 1,45]          |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                             | 51           | 5 (9,8)                      | 50  | 2 (4,0)                      | 2,45 [0,50; 12,05]         |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 1,03 [0,70; 1,53]          | 0,874               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                    |              |                              |     |                              | 0,68 [0,39; 1,19]          | 0,179               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |              |                              |     |                              |                            |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 8 Patienten (7,4 %) im DOR-Arm bzw. 12 Patienten (11,1 %) im EFV-Arm Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,67 [0,28; 1,57].

In der Studie 021 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 30 Patienten (8,2 %) im DOR-Arm bzw. 42 Patienten (11,5 %) im EFV-Arm Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,71 [0,46; 1,12].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 40 Patienten (9,7 %) im DTG-Arm bzw. 42 Patienten (10,0 %) im EFV-Arm Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,96 [0,64; 1,45].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 5 Patienten (9,8 %) im DTG-Arm bzw. 2 Patienten (4,0 %) im EFV-Arm Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 2,45 [0,50; 12,05].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0$  %) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,70 [0,47; 1,04],  $p = 0,081$ ). Abbildung 60 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen ( $I^2 = 19\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,03 [0,70; 1,53],  $p = 0,874$ ). Abbildung 61 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,68 [0,39; 1,19],  $p = 0,179$ ).

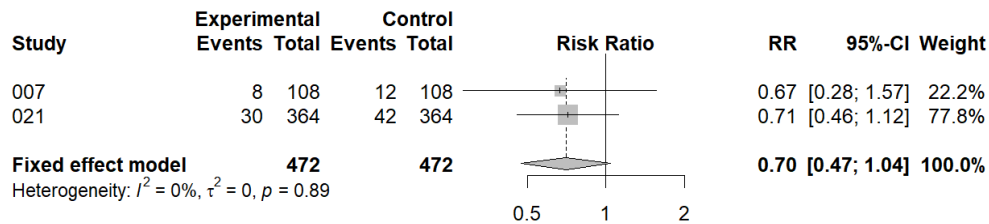


Abbildung 60: Meta-Analyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV

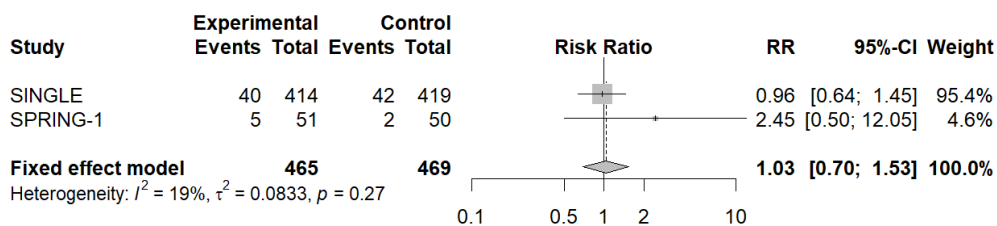


Abbildung 61: Meta-Analyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV



**Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r als Brückenkomparator**

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                             | DOR bzw. DTG                 |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | N                            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                                                | 383                          | 22 (5,7)                     | 383   | 31 (8,1)                     | 0,71 [0,42; 1,20]          | 0,203               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                                           | Keine Information verfügbar. |                              |       |                              |                            |                     |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                              |       |                              | Keine Berechnung möglich.  |                     |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |                              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 traten bis Woche 48 unter DOR bei 22 Patienten (5,7 %) Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf, im DRV/r-Arm wurden insgesamt 31 Patienten (8,1 %) dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und DRV/r: 0,71 [0,42; 1,20], p = 0,203.

Für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO zu Woche 48 identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                 | DOR bzw. DTG                 |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                        | N                            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                          |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                                                    | 383                          | 32 (8,4)                     | 383   | 41 (10,7)                    | 0,78 [0,50; 1,21]          | 0,270               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                          |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                               | Keine Information verfügbar. |                              |       |                              |                            |                     |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              | Keine Berechnung möglich.  |                     |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI                                                                                                                        |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)                                                                                                                                     |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |                              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 traten bis Woche 96 unter DOR bei 32 Patienten (8,4 %) Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf, im DRV/r-Arm wurden insgesamt 41 Patienten (10,7 %) damit dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und DRV/r: 0,78 [0,50; 1,21], p = 0,270.

Für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO zu Woche 96 identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

#### 4.3.2.1.3.1.6.10 Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC)

##### Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via EFV als Brückenkompator

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                               | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied        |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|---------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                      | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Peto-Odds Ratio [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                           |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                                                  | 108          | 5 (4,6)                      | 108 | 10 (9,3)                     | 0,49 [0,17; 1,40]         |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                                                  | 364          | 15 (4,1)                     | 364 | 12 (3,3)                     | 1,26 [0,58; 2,71]         |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 0,90 [0,49; 1,68]         | 0,752               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                           |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                               | 414          | 24 (5,8)                     | 419 | 27 (6,4)                     | 0,89 [0,51; 1,57]         |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                             | 51           | 2 (3,9)                      | 50  | 0 (0,0)                      | 7,39 [0,46; 119,86]       |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 0,97 [0,56; 1,69]         | 0,920               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                    |              |                              |     |                              | 0,93 [0,41; 2,14]         | 0,867               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |              |                              |     |                              |                           |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 5 Patienten (4,6 %) im DOR-Arm bzw. 10 Patienten (9,3 %) im EFV-Arm gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen dokumentiert. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,49 [0,17; 1,40].

In der Studie 021 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 15 Patienten (4,1 %) im DOR-Arm bzw. 12 Patienten (3,3 %) im EFV-Arm gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen dokumentiert. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 1,26 [0,58; 2,71].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 48 bei insgesamt 24 Patienten (5,8 %) im DTG-Arm bzw. 27 Patienten (6,4 %) im EFV-Arm gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen dokumentiert. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,89 [0,51; 1,57].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 2 Patienten (3,9 %) im DTG-Arm bzw. keinem Patienten im EFV-Arm gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen dokumentiert. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied 7,39 [0,46; 119,86].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist mäßig heterogen ( $I^2 = 51 \%$ ); der Heterogenitätstest liegt bei  $p = 0,15$ , weshalb die statistische Zusammenfassung durchgeführt wurde. Im Ergebnis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR und EFV: Peto-OR [95 %-KI]: 0,90 [0,49; 1,68],  $p = 0,752$ . Abbildung 62 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist mäßig heterogen ( $I^2 = 53 \%$ ), der Heterogenitätstest liegt bei  $p = 0,15$ , weshalb die statistische Zusammenfassung durchgeführt wurde. Im Ergebnis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DTG und EFV: Peto-OR [95 %-KI]: 0,97 [0,56; 1,69],  $p = 0,920$ . Abbildung 63 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) Peto-OR [95 %-KI]: 0,93 [0,41; 2,14],  $p = 0,867$ .

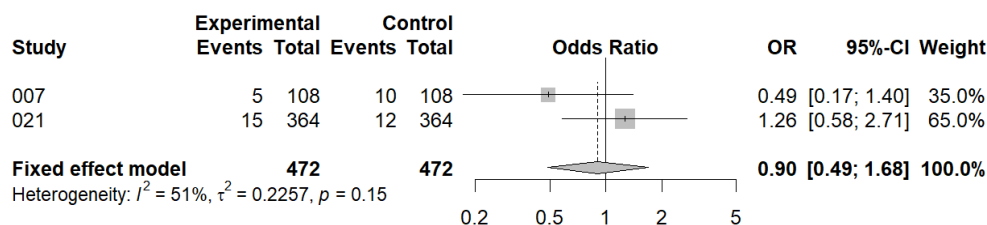


Abbildung 62: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT zu Woche 48; DOR vs. EFV, Peto-OR

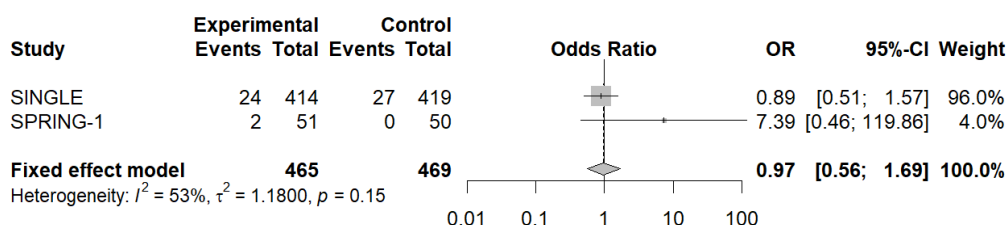


Abbildung 63: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG vs. EFV, Peto-OR

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                               | DOR bzw. DTG |                              | EFV |                              | Gruppenunterschied        |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|-----|------------------------------|---------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                      | N            | Patienten mit Ereignis n (%) | N   | Patienten mit Ereignis n (%) | Peto-Odds Ratio [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                           |                     |
| 007                                                                                                                                                                                                                                  | 108          | 8 (7,4)                      | 108 | 11 (10,2)                    | 0,71 [0,28; 1,81]         |                     |
| 021                                                                                                                                                                                                                                  | 364          | 21 (5,8)                     | 364 | 25 (6,9)                     | 0,83 [0,46; 1,51]         |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 0,79 [0,48; 1,31]         | 0,368               |
| DTG vs. EFV                                                                                                                                                                                                                          |              |                              |     |                              |                           |                     |
| SINGLE                                                                                                                                                                                                                               | 414          | 39 (9,4)                     | 419 | 39 (9,3)                     | 1,01 [0,64; 1,61]         |                     |
| SPRING-1                                                                                                                                                                                                                             | 51           | 2 (3,9)                      | 50  | 0 (0,0)                      | 7,39 [0,46; 119,86]       |                     |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                         |              |                              |     |                              | 1,07 [0,68; 1,69]         | 0,774               |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                    |              |                              |     |                              | 0,74 [0,38; 1,47]         | 0,391               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |              |                              |     |                              |                           |                     |

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 8 Patienten (7,4 %) im DOR-Arm bzw. 11 Patienten (10,2 %) im EFV-Arm gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen dokumentiert. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,71 [0,28; 1,81].

In der Studie 021 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 21 Patienten (5,8 %) im DOR-Arm bzw. 25 Patienten (6,9 %) im EFV-Arm gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen dokumentiert. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,83 [0,46; 1,51].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 39 Patienten (9,4 %) im DTG-Arm bzw. 39 Patienten (9,3 %) im EFV-Arm gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen dokumentiert. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 1,01 [0,64; 1,61].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 2 Patienten (3,9 %) im DTG-Arm bzw. keinem Patienten im EFV-Arm gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen dokumentiert. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 7,39 [0,46; 119,86].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ( $I^2 = 0\%$ ) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (Peto-OR [95 %-KI]: 0,79 [0,48; 1,31],  $p = 0,368$ ). Abbildung 64 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist mäßig heterogen ( $I^2 = 47\%$ ), der Heterogenitätstest liegt bei  $p = 0,17$ , weshalb die statistische Zusammenfassung durchgeführt wurde. Im Ergebnis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DTG und EFV: Peto-OR [95 %-KI]: 1,07 [0,68; 1,69],  $p = 0,774$ . Abbildung 65 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) (Peto-OR [95 %-KI]: 0,74 [0,38; 1,47],  $p = 0,391$ ).

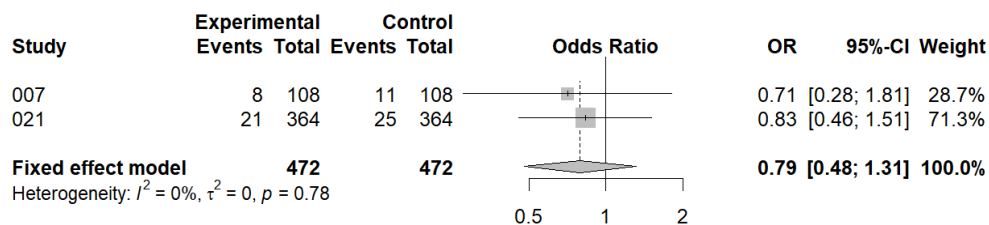


Abbildung 64: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV

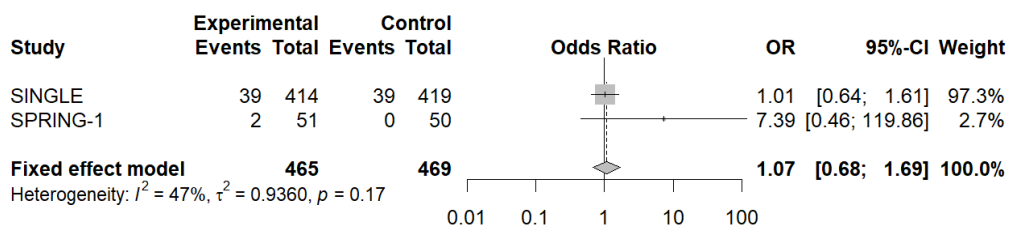


Abbildung 65: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV

**Indirekter Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r als Brückenkomparator**

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                             | DOR bzw. DTG                 |                              | DRV/r |                              | Gruppenunterschied         |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | N                            | Patienten mit Ereignis n (%) | N     | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                                                | 383                          | 11 (2,9)                     | 383   | 10 (2,6)                     | 1,10 [0,47; 2,56]          | 0,825               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                              |       |                              |                            |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                                           | Keine Information verfügbar. |                              |       |                              |                            |                     |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                              |       |                              | Keine Berechnung möglich.  |                     |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |                              |                              |       |                              |                            |                     |

In der Studie 018 traten bis Woche 48 unter DOR bei 11 Patienten (2,9 %) gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen auf, im DRV/r-Arm wurden insgesamt 10 Patienten (2,6 %) dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und DRV/r: 1,10 [0,47; 2,56], p = 0,825.

Für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO zu Woche 48 identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via DRV/r<sup>a</sup>

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                             | DOR bzw. DTG                 |                                 | DRV/r |                                 | Gruppenunterschied            |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | N                            | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | N     | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Relatives Risiko<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
| DOR vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                                 |       |                                 |                               |                     |
| 018                                                                                                                                                                                                                                                                | 383                          | 17 (4,4)                        | 383   | 15 (3,9)                        | 1,13 [0,57; 2,24]             | 0,718               |
| DTG vs. DRV/r                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                                 |       |                                 |                               |                     |
| FLAMINGO                                                                                                                                                                                                                                                           | Keine Information verfügbar. |                                 |       |                                 |                               |                     |
| Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                                 |       |                                 | Keine Berechnung möglich.     |                     |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)<br>DOR: Doravirin; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse. |                              |                                 |       |                                 |                               |                     |

In der Studie 018 traten bis Woche 96 unter DOR bei 17 Patienten (4,4 %) gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen auf, im DRV/r-Arm wurden insgesamt 15 Patienten (3,9 %) damit dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und DRV/r: 1,13 [0,57; 2,24], p = 0,718.

Für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO zu Woche 96 identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.



**4.3.2.1.3.1.6.11 Häufige UE nach MedDRA (PT)**

Tabelle 4-115: Häufige UE (MedDRA PT, bei  $\geq 10$  % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 48, Studie 007<sup>a</sup>

| <b>MedDRA PT</b>                                                                                                                                                                                      | <b>DOR<br/>N = 108</b>                  | <b>EFV<br/>N = 108</b>                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                       | <b>Patienten mit Ereignis<br/>n (%)</b> | <b>Patienten mit Ereignis<br/>n (%)</b> |
| Diarrhoe                                                                                                                                                                                              | 13 (12,0)                               | 13 (12,0)                               |
| Übelkeit                                                                                                                                                                                              | 12 (11,1)                               | 6 (5,6)                                 |
| Nasopharyngitis                                                                                                                                                                                       | 12 (11,1)                               | 10 (9,3)                                |
| Kopfschmerz                                                                                                                                                                                           | 14 (13,0)                               | 13 (12,0)                               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                                         |                                         |

Die häufigsten UE auf MedDRA PT-Ebene in der Studie 007 waren sowohl im DOR- als auch im EFV-Arm bis Woche 48 Kopfschmerz und Diarrhoe.

Tabelle 4-116: Häufige UE (MedDRA PT, bei  $\geq 10$  % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 96, Studie 007<sup>a</sup>

| <b>MedDRA PT</b>                                                                                                                                                                                      | <b>DOR<br/>N = 108</b>                  | <b>EFV<br/>N = 108</b>                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                       | <b>Patienten mit Ereignis<br/>n (%)</b> | <b>Patienten mit Ereignis<br/>n (%)</b> |
| Diarrhoe                                                                                                                                                                                              | 16 (14,8)                               | 18 (16,7)                               |
| Übelkeit                                                                                                                                                                                              | 13 (12,0)                               | 11 (10,2)                               |
| Bronchitis                                                                                                                                                                                            | 5 (4,6)                                 | 12 (11,1)                               |
| Nasopharyngitis                                                                                                                                                                                       | 19 (17,6)                               | 13 (12,0)                               |
| Infektion der oberen Atemwege                                                                                                                                                                         | 10 (9,3)                                | 13 (12,0)                               |
| Schwindelgefühl                                                                                                                                                                                       | 16 (14,8)                               | 32 (29,6)                               |
| Kopfschmerz                                                                                                                                                                                           | 14 (13,0)                               | 15 (13,9)                               |
| Abnormale Träume                                                                                                                                                                                      | 7 (6,5)                                 | 19 (17,6)                               |
| Depression                                                                                                                                                                                            | 4 (3,7)                                 | 11 (10,2)                               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                                         |                                         |

Die häufigsten UE auf MedDRA PT-Ebene in der Studie 007 waren bis Woche 96 Nasopharyngitis, Schwindelgefühl und Diarrhoe im DOR-Arm sowie Schwindelgefühl, abnormale Träume und Diarrhoe im EFV-Arm.

Tabelle 4-117: Häufige UE (MedDRA PT, bei  $\geq 10$  % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 48, Studie 021<sup>a</sup>

| MedDRA PT                                                                                                                                                                                             | DOR<br>N = 364                  | EFV<br>N = 364                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                       | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Patienten mit Ereignis<br>n (%) |
| Diarrhoe                                                                                                                                                                                              | 39 (10,7)                       | 49 (13,5)                       |
| Übelkeit                                                                                                                                                                                              | 28 (7,7)                        | 39 (10,7)                       |
| Nasopharyngitis                                                                                                                                                                                       | 39 (10,7)                       | 31 (8,5)                        |
| Schwindelgefühl                                                                                                                                                                                       | 32 (8,8)                        | 135 (37,1)                      |
| Kopfschmerz                                                                                                                                                                                           | 47 (12,9)                       | 45 (12,4)                       |
| Abnormale Träume                                                                                                                                                                                      | 17 (4,7)                        | 42 (11,5)                       |
| Ausschlag                                                                                                                                                                                             | 17 (4,7)                        | 44 (12,1)                       |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                                 |                                 |

Die häufigsten UE auf MedDRA PT-Ebene in der Studie 021 waren bis Woche 48 Kopfschmerz, Nasopharyngitis und Diarrhoe im DOR-Arm sowie Schwindelgefühl, Diarrhoe und Kopfschmerz im EFV-Arm.

Tabelle 4-118: Häufige UE (MedDRA PT, bei  $\geq 10$  % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 96, Studie 021<sup>a</sup>

| <b>MedDRA PT</b>                                                                                                                                                                                      | <b>DOR</b><br><b>N = 364</b>            | <b>EFV</b><br><b>N = 364</b>            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                       | <b>Patienten mit Ereignis<br/>n (%)</b> | <b>Patienten mit Ereignis<br/>n (%)</b> |
| Diarrhoe                                                                                                                                                                                              | 48 (13,2)                               | 58 (15,9)                               |
| Übelkeit                                                                                                                                                                                              | 31 (8,5)                                | 42 (11,5)                               |
| Nasopharyngitis                                                                                                                                                                                       | 50 (13,7)                               | 43 (11,8)                               |
| Infektion der oberen Atemwege                                                                                                                                                                         | 41 (11,3)                               | 29 (8,0)                                |
| Schwindelgefühl                                                                                                                                                                                       | 37 (10,2)                               | 139 (38,2)                              |
| Kopfschmerz                                                                                                                                                                                           | 57 (15,7)                               | 56 (15,4)                               |
| Abnormale Träume                                                                                                                                                                                      | 18 (4,9)                                | 44 (12,1)                               |
| Schlaflosigkeit                                                                                                                                                                                       | 25 (6,9)                                | 38 (10,4)                               |
| Ausschlag                                                                                                                                                                                             | 20 (5,5)                                | 45 (12,4)                               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                                         |                                         |

Die häufigsten UE auf MedDRA PT-Ebene in der Studie 021 waren bis Woche 96 Kopfschmerz, Nasopharyngitis und Diarrhoe im DOR-Arm sowie Schwindelgefühl, Diarrhoe und Kopfschmerz im EFV-Arm.

Tabelle 4-119: Häufige UE (MedDRA PT, bei  $\geq 0$  % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 48, Studie 018<sup>a</sup>

| <b>MedDRA PT</b>                                                                                                                                                                                      | <b>DOR</b><br><b>N = 383</b>            | <b>DRV/r</b><br><b>N = 383</b>          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                       | <b>Patienten mit Ereignis<br/>n (%)</b> | <b>Patienten mit Ereignis<br/>n (%)</b> |
| Diarrhoe                                                                                                                                                                                              | 54 (14,1)                               | 86 (22,5)                               |
| Übelkeit                                                                                                                                                                                              | 41 (10,7)                               | 46 (12,0)                               |
| Nasopharyngitis                                                                                                                                                                                       | 30 (7,8)                                | 39 (10,2)                               |
| Kopfschmerz                                                                                                                                                                                           | 53 (13,8)                               | 41 (10,7)                               |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                                         |                                         |

Die häufigsten UE auf MedDRA PT-Ebene in der Studie 018 waren bis Woche 48 Diarrhoe, Kopfschmerz und Übelkeit im DOR-Arm sowie Diarrhoe, Übelkeit und Kopfschmerz im DRV/r-Arm.

Tabelle 4-120: Häufige UE (MedDRA PT, bei  $\geq 10$  % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 96, Studie 018<sup>a</sup>

| MedDRA PT                                                                                                                                          | DOR<br>N = 383                  | DRV/r<br>N = 383                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                    | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Patienten mit Ereignis<br>n (%) |
| Diarrhoe                                                                                                                                           | 65 (17,0)                       | 91 (23,8)                       |
| Übelkeit                                                                                                                                           | 45 (11,7)                       | 52 (13,6)                       |
| Infektion der oberen Atemwege                                                                                                                      | 51 (13,3)                       | 30 (7,8)                        |
| Virale Infektion der oberen Atemwege                                                                                                               | 44 (11,5)                       | 50 (13,1)                       |
| Kopfschmerz                                                                                                                                        | 57 (14,9)                       | 46 (12,0)                       |
| DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                                 |                                 |

Die häufigste UE auf MedDRA PT-Ebene in der Studie 018 waren bis Woche 96 Diarrhoe, Kopfschmerz und Infektion der oberen Atemwege im DOR-Arm sowie Diarrhoe, Übelkeit und virale Infektion der oberen Atemwege im DRV/r-Arm.

Tabelle 4-121: Häufige UE (MedDRA PT, bei  $\geq 10$  % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 96, Studie SPRING-1<sup>a</sup>

| MedDRA PT                                                                                                                                                                                                | DTG<br>N = 51                   | EFV<br>N = 50                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                          | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Patienten mit Ereignis<br>n (%) |
| Nasopharyngitis                                                                                                                                                                                          | 6 (11,8)                        | 5 (10,0)                        |
| Bronchitis                                                                                                                                                                                               | 2 (3,9)                         | 5 (10,0)                        |
| Infektion der oberen Atemwege                                                                                                                                                                            | 6 (11,8)                        | 1 (2,0)                         |
| Diarrhoe (ausschl. infektiöse)                                                                                                                                                                           | 9 (17,6)                        | 7 (14,0)                        |
| Übelkeit                                                                                                                                                                                                 | 6 (11,8)                        | 6 (12,0)                        |
| Kopfschmerz                                                                                                                                                                                              | 9 (17,6)                        | 3 (6,0)                         |
| Schwindelgefühl                                                                                                                                                                                          | 3 (5,9)                         | 11 (22,0)                       |
| Hautausschlag                                                                                                                                                                                            | 3 (5,9)                         | 6 (12,0)                        |
| Schlaflosigkeit                                                                                                                                                                                          | 6 (11,8)                        | 6 (12,0)                        |
| Depression                                                                                                                                                                                               | 2 (3,9)                         | 6 (12,0)                        |
| Husten                                                                                                                                                                                                   | 6 (11,8)                        | 2 (4,0)                         |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                                 |                                 |

Für häufige UE auf MedDRA PT-Ebene für die Studie SPRING-1 zu Woche 48 wurden keine Ergebnisse identifiziert.

Die häufigsten UE auf MedDRA PT-Ebene in der Studie SPRING-1 waren bis Woche 96 Diarrhoe und Kopfschmerz im DTG-Arm sowie Schwindelgefühl und Diarrhoe im EFV-Arm.

Tabelle 4-122: Häufige UE (MedDRA PT, bei  $\geq 10$  % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 96, Studie SINGLE<sup>a</sup>

| MedDRA PT                                                                                                                                                                                                | DTG<br>N = 414                  | EFV<br>N = 419                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                          | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Patienten mit Ereignis<br>n (%) |
| Nasopharyngitis                                                                                                                                                                                          | 74 (17,9)                       | 66 (15,8)                       |
| Infektion der oberen Atemwege                                                                                                                                                                            | 50 (12,1)                       | 53 (12,6)                       |
| Diarrhoe (ausschl. infektiöse)                                                                                                                                                                           | 84 (20,3)                       | 83 (19,8)                       |
| Übelkeit                                                                                                                                                                                                 | 65 (15,7)                       | 61 (14,6)                       |
| Schwindelgefühl                                                                                                                                                                                          | 40 (9,7)                        | 153 (36,5)                      |
| Kopfschmerz                                                                                                                                                                                              | 63 (15,2)                       | 63 (15,8)                       |
| Schlaflosigkeit                                                                                                                                                                                          | 69 (16,7)                       | 46 (11,0)                       |
| Abnormale Träume                                                                                                                                                                                         | 31 (7,5)                        | 73 (17,4)                       |
| Hautausschlag                                                                                                                                                                                            | 19 (4,6)                        | 60 (14,3)                       |
| Ermüdung                                                                                                                                                                                                 | 63 (15,2)                       | 53 (12,6)                       |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                                 |                                 |

Für häufige UE auf MedDRA PT-Ebene für die Studie SINGLE zu Woche 48 wurden keine Ergebnisse identifiziert.

Die häufigsten UE auf MedDRA PT-Ebene in der Studie SINGLE waren bis Woche 96 Diarrhoe, Nasopharyngitis und Schlaflosigkeit im DTG-Arm sowie Schwindelgefühl, Diarrhoe und abnormale Träume im EFV-Arm.

Tabelle 4-123: Häufige UE (MedDRA PT, bei  $\geq 10$  % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 48, Studie FLAMINGO<sup>a</sup>

| MedDRA PT                                                                                                                                                                                                | DTG<br>N = 242                  | DRV/r<br>N = 242                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                          | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Patienten mit Ereignis<br>n (%) |
| Diarrhoe                                                                                                                                                                                                 | 41 (16,9)                       | 70 (28,9)                       |
| Übelkeit                                                                                                                                                                                                 | 39 (16,1)                       | 43 (17,8)                       |
| Kopfschmerz                                                                                                                                                                                              | 37 (15,3)                       | 24 (9,9)                        |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                                 |                                 |

Die häufigsten UE auf MedDRA PT-Ebene in der Studie FLAMINGO waren bis Woche 48 Diarrhoe, Übelkeit und Kopfschmerz im DTG-Arm sowie Diarrhoe und Übelkeit im DRV/r-Arm.

Tabelle 4-124: Häufige UE (MedDRA PT, bei  $\geq 10$  % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 96, Studie FLAMINGO<sup>a</sup>

| MedDRA PT                                                                                                                                                                                                | DTG<br>N = 242                  | DRV/r<br>N = 242                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                          | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Patienten mit Ereignis<br>n (%) |
| Diarrhoe                                                                                                                                                                                                 | 44 (18,2)                       | 74 (30,6)                       |
| Übelkeit                                                                                                                                                                                                 | 40 (16,5)                       | 48 (19,8)                       |
| Kopfschmerz                                                                                                                                                                                              | 40 (16,5)                       | 26 (10,7)                       |
| Nasopharyngitis                                                                                                                                                                                          | 28 (11,6)                       | 25 (10,3)                       |
| Infektion der oberen Atemwege                                                                                                                                                                            | 16 (6,6)                        | 27 (11,2)                       |
| a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI<br>DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie. |                                 |                                 |

Die häufigsten UE auf MedDRA PT-Ebene in der Studie FLAMINGO waren bis Woche 96 Diarrhoe, Übelkeit und Kopfschmerz im DTG-Arm sowie Diarrhoe und Übelkeit im DRV/r-Arm.

#### 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.*

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Teilpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Teilpopulation ein abweichend zu bewertender Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zVT vorliegt. Somit ist es nur sinnvoll, die Subgruppenanalysen ebenso auf Basis indirekter Vergleiche wie in Abschnitt 4.3.2.1.3 zu betrachten. Es liegen keine weiteren Informationen oder Daten vor, die über diese Analysen hinausgehen.

Um mögliche Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Teilpopulationen gegenüber der Gesamtpopulation führen könnten, sinnvoll identifizieren zu können, müssen die folgenden Punkte zutreffen:

1. Die Operationalisierung der verfügbaren Subgruppenergebnisse muss über die Studien hinweg gleich sein.
2. Die zugrunde liegende Datenbasis für Subgruppen muss derjenigen der Endpunktergebnisse in wie in Abschnitt 4.3.2.1.3.1 entsprechen<sup>17</sup>.

Es wurden die folgenden Subgruppen untersucht, sofern entsprechende Informationen identifiziert werden konnten:

- Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)
- Alter (< 36 Jahre vs. ≥ 36 Jahre)
- Krankheitsschwere (Baseline HIV-1 RNA ≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml)
- Ethnizität (weiß, nicht-weiß).

Die Wahl der Trennpunkte für die Subgruppe nach Alter und Krankheitsschwere folgt den Angaben der DTG-Nutzenbewertung (15), um einen adjustierten indirekten Vergleich auf Subgruppenebene zu ermöglichen.

Anstatt den in den Dossiervorlagen vorgeschlagenen Zentrums- und Ländereffekten werden ebenfalls analog zur DTG-Nutzenbewertung die Subgruppenergebnisse nach Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß) untersucht.

---

<sup>17</sup> Basis des adjustierten indirekten Vergleichs in Abschnitt 4.3.2.1.3.1 ist beispielsweise Studie 007 und 021 (Meta-Analyse) vs. SPRING-1 und SINGLE (Meta-Analyse), so ist eine Betrachtung der jeweiligen Subgruppenergebnisse auch nur dann sinnvoll, wenn ebenfalls Daten zu diesen vier Studien eingehen.

**4.3.2.1.3.2.1 Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen**

Aus dem oben genannten Vorgehen folgt, dass für die vorliegende Nutzenbewertung keine Subgruppeneffekte berechnet wurden. Eine Begründung pro Endpunkt, warum die Subgruppenanalysen jeweils nicht durchgeführt wurden, findet sich in der folgenden Tabelle:

Tabelle 4-125: Begründung für den Verzicht auf Subgruppenanalysen pro Endpunkt

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Begründung, warum kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde |       |                    |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------|--------------------|------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Geschlecht                                                     | Alter | Krankheits-schwere | Ethnizität |
| <b>Mortalität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                |       |                    |            |
| Gesamtmortalität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | A2.1                                                           | A2.1  | A2.1               | A2.1       |
| <b>Morbidität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                |       |                    |            |
| AIDS-definierende Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | A2.1                                                           | A2.1  | A2.1               | A2.1       |
| Virologisches Ansprechen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | A1.1                                                           | A1.1  | A1.1               | A1.1       |
| Virologisches Versagen (PDFV)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | A1.2                                                           | A1.2  | A1.2               | A1.2       |
| CD4-Zellzahl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | A2.1                                                           | A2.1  | A2.1               | A2.1       |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                |       |                    |            |
| UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | A2.2                                                           | A2.3  | A2.2               | A2.3       |
| SUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | A2.2                                                           | A2.3  | A2.3               | A2.2       |
| UE, die zum Therapieabbruch führten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | A2.2                                                           | A2.3  | A2.3               | A2.2       |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | A2.2                                                           | A2.3  | A2.3               | A2.2       |
| SOC: Psychiatrische Erkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | A2.2                                                           | A2.3  | A2.3               | A2.2       |
| SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | A2.2                                                           | A2.3  | A2.3               | A2.2       |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | A2.2                                                           | A2.3  | A2.3               | A2.2       |
| SOC: Herzerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | A2.2                                                           | A2.3  | A2.3               | A2.2       |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | A2.2                                                           | A2.3  | A2.3               | A2.2       |
| SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | A2.2                                                           | A2.3  | A2.3               | A2.2       |
| <p>A1.1: Die verfügbaren Subgruppenergebnisse betreffen nicht die gleiche Operationalisierung des Endpunkts: 007: HIV-RNA&lt;40 Kopien/ml, 021: HIV-RNA &lt; 50 Kopien/ml (Observed Failure), SRING-1 und SINGLE: HIV-RNA &lt; 50 Kopien/ml (FDA Snapshot)</p> <p>A1.2: abweichende Operationalisierung bereits auf Endpunktebene (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4)</p> <p>A2.1: Keine Daten zur Studie 007, 021, SPRING-1 und SINGLE verfügbar, daher entspricht die zugrunde liegende Datenbasis für Subgruppen nicht derjenigen der Endpunktergebnisse in Abschnitt 4.3.2.1.3.1.</p> <p>A2.2: Keine entsprechenden Daten zur Studie 007 verfügbar, daher entspricht die zugrunde liegende Datenbasis für Subgruppen nicht derjenigen der Endpunktergebnisse in Abschnitt 4.3.2.1.3.1.</p> <p>A2.3: Keine entsprechenden Daten zur Studie 007 und 021 verfügbar, daher entspricht die zugrunde liegende Datenbasis für Subgruppen nicht derjenigen der Endpunktergebnisse in Abschnitt 4.3.2.1.3.1.</p> <p>AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom ; PDFV: Protocol defined virologic failure; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegend Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse.</p> |                                                                |       |                    |            |



#### 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 4-126: 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 4-127: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

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

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

Tabelle 4-128: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-129: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 007, 021, 018, SPRING-1, SINGLE und FLAMINGO sind internationale RCT bei erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion ohne antiretroviraler Vorbehandlung mit Ausgangsviruslast  $\geq 1.000$  Kopien/ml. Für den adjustierten indirekten Vergleich von DOR vs. DTG über den Brückenkomparator EFV wurden die Studien 007 (DOR vs. EFV), 021 (DOR vs. EFV), SINGLE (DTG vs. EFV) und SPRING-1 (DTG vs. EFV) verwendet. Unter der Annahme, dass der Einfluss unterschiedlicher Sockeltherapien (jeweils bestehend aus zwei NRTI) zu vernachlässigen ist, wurden sowohl für die Studien 007 und 021 mit DOR gegenüber EFV als auch für die Studien SINGLE und SPRING-1 mit DTG gegenüber EFV Meta-Analysen berechnet. Diese Ergebnisse wurden jeweils für den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator EFV herangezogen. Für den adjustierten indirekten Vergleich von DOR vs. DTG über den Brückenkomparator DRV/r wurden die Studien 018 (DOR vs. DRV/r) und FLAMINGO (DTG vs. DRV/r) verwendet.

Insgesamt sind die genannten Studien ähnlich im Studiendesign, dem Patientenkollektiv und der Fragestellung. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den in Abschnitt 4.3.2.1.3 dargestellten Endpunkten für Woche 96 zusammengefasst, da dies der relevante Zeitpunkt für die Ableitung des Zusatznutzens ist. Weitere Beschreibungen des Studiendesigns und der Studienpopulation befindet sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

## **Mortalität**

### ***Vergleich DOR vs. DTG via EFV***

Bis Woche 96 traten in den untersuchten Studien 5 Todesfälle auf: 2 (0,5 %) unter EFV in Studie 021, 2 (0,5 %) unter EFV in Studie SINGLE und einer (2,0 %) unter DTG in Studie SPRING-1. Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und EFV (RR [95 %-KI]: 0,33 [0,03; 3,19],  $p = 0,341$ ). Die Meta-Analyse der Studien SPRING-1 und SINGLE zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG und EFV (RR [95 %-KI]: 0,67 [0,11; 3,99],  $p = 0,655$ ).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zu Woche 96 (RR [95 %-KI]: 0,50 [0,03; 8,96],  $p = 0,639$ ).

### ***Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r***

Bis Woche 96 traten in der Studie 018 insgesamt 4 Todesfälle auf: 3 Todesfälle (0,8 %) in der DOR-Gruppe und ein Todesfall (0,3 %) in der DRV/r-Gruppe. In der Studie FLAMINGO trat bis Woche 96 insgesamt ein Todesfall (0,4 %) in der DTG-Gruppe auf.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zu Woche 96 (Peto-OR [95 %-KI]: 0,37 [0,00; 29,54],  $p = 0,655$ ).

## **AIDS-definierende Ereignisse**

### ***Vergleich DOR vs. DTG via EFV***

In der Studie 021 trat bis Woche 96 unter DOR kein AIDS-definierendes Ereignis auf, im EFV-Arm wurden insgesamt 2 Patienten (0,55 %) damit dokumentiert. In der Studie SINGLE wurden jeweils 5 Patienten (1,2 %) mit AIDS-definierenden Ereignissen bis Woche 96 in beiden Behandlungsarmen berichtet. In der Studie SPRING-1 wurde bei insgesamt einem Patienten (2,0 %) in der DTG-Gruppe ein AIDS-definierendes Ereignis bis Woche 96 dokumentiert. Die Meta-Analyse der Studien SPRING-1 und SINGLE zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG und EFV (Peto-OR [95 %-KI]: 1,21 [0,37; 3,98],  $p = 0,750$ ).

Im indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse zu Woche 96 (RR [95 %]: 0,11 [0,01; 2,27],  $p = 0,154$ ).

### ***Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r***

In der Studie 018 trat bis Woche 96 unter DOR kein AIDS-definierendes Ereignis auf, im DRV/r-Arm wurden insgesamt 6 Patienten (1,6 %) damit dokumentiert.

Für AIDS-definierende Ereignisse wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO zu Woche 96 identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

## **Virologisches Ansprechen**

### ***Vergleich DOR vs. DTG via EFV***

In der Studie 007 erreichten 82 Patienten (75,9 %) in der DOR-Gruppe und 82 Patienten (75,9 %) in der EFV-Gruppe ein virologisches Ansprechen zu Woche 96, in der Studie 021 waren dies 282 Patienten (77,5 %) in der DOR-Gruppe und 268 Patienten (73,6 %) in der EFV-Gruppe. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und EFV: RR [95 %-KI]: 1,04 [0,97; 1,12],  $p = 0,289$ .

In der Studie SINGLE erreichten 319 Patienten (77,1 %) in der DTG-Gruppe und 293 Patienten (69,9 %) in der EFV-Gruppe ein virologisches Ansprechen zu Woche 96, in der Studie SPRING-1 waren dies 45 Patienten (88,2 %) in der DTG-Gruppe und 36 Patienten (72,0 %) in der EFV-Gruppe. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG vs. EFV: RR [95 %-KI]: 1,12 [1,03; 1,20],  $p = 0,005$ .

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Virologische Ansprechen zu Woche 96 (RR [95 %-KI]: 0,93 [0,84; 1,04],  $p = 0,190$ ).

**Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r**

In der Studie 018 erreichten 277 Patienten (73,1 %) in der DOR-Gruppe und 248 Patienten (66,0 %) in der DRV/r-Gruppe ein virologisches Ansprechen zu Woche 96. In der Studie FLAMINGO erreichten 194 Patienten (80,2 %) in der DTG-Gruppe und 164 Patienten (67,8 %) in der DRV/r-Gruppe ein virologisches Ansprechen zu Woche 96.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Virologische Ansprechen zu Woche 96 (RR [95 %-KI]: 0,94 [0,81; 1,08],  $p = 0,371$ ).

**CD4-Zellzahl****Vergleich DOR vs. DTG via EFV**

In der Studie 007 wurde bis Woche 96 ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/ $\mu$ l) im Vergleich zum Ausgangswert um 259,2 im DOR-Arm bzw. 263,6 im EFV-Arm beobachtet. In der Studie 021 wurde bis Woche 96 ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/ $\mu$ l) im Vergleich zum Ausgangswert um 237,7 im DOR-Arm bzw. 223,0 im EFV-Arm beobachtet. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und EFV (MWD [95 %-KI]: 10,1 [-19,0; 39,3],  $p = 0,497$ ).

Es liegen keine Angaben zur mittleren Änderung der CD4-Zellzahl in den Studien SPRING-1 und SINGLE vor. Die Meta-Analyse der Studien SPRING-1 und SINGLE zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG gegenüber EFV (MWD [95 %-KI]: 40,79 [12,98; 68,61],  $p = 0,004$ ).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts CD4-Zellzahl zu Woche 96 (MWD [95 %-KI]: -30,67 [-70,97; 9,63],  $p = 0,136$ ).

**Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r**

In der Studie 018 wurde bis Woche 96 ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/ $\mu$ l) ab Baseline um 224,1 im DOR-Arm bzw. 206,7 im DRV/r-Arm beobachtet. Zur Studie FLAMINGO wurden keine geeigneten Daten zu Woche 96 identifiziert, sodass kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

**Unerwünschte Ereignisse****Vergleich DOR vs. DTG via EFV**

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 97 Patienten (89,8 %) im DOR-Arm bzw. 104 Patienten (96,3 %) im EFV-Arm mindestens ein UE dokumentiert, in der Studie 021 waren dies 321 Patienten (88,2 %) im DOR-Arm bzw. 339 Patienten (93,1 %) im EFV-Arm. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,94 [0,91; 0,98],  $p = 0,004$ ).



In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 376 Patienten (90,8 %) im DTG-Arm bzw. 394 Patienten (94,0 %) im EFV-Arm mindestens ein UE dokumentiert, in der Studie SPRING-1 waren dies 46 Patienten (90,2 %) im DTG-Arm bzw. 46 Patienten (92,0 %) im EFV-Arm. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG und EFV (RR [95 %-KI]: 0,97 [0,93; 1,00],  $p = 0,080$ ).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts UE zu Woche 96 (RR [95 %-KI]: 0,98 [0,92; 1,03],  $p = 0,370$ ).

#### ***Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r***

In der Studie 018 wurden bis Woche 96 bei 324 Patienten (84,6 %) in der DOR-Gruppe und 317 Patienten (82,8 %) in der DRV/r-Gruppe mindestens ein UE dokumentiert. In der Studie FLAMINGO wurden bis Woche 96 bei 222 Patienten (91,7 %) in der DTG-Gruppe und 217 Patienten (89,7 %) in der DRV/r-Gruppe mindestens ein UE dokumentiert.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich UE zu Woche 96 (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,92; 1,09],  $p = 0,983$ ).

#### **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

##### ***Vergleich DOR vs. DTG via EFV***

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 11 Patienten (10,2 %) im DOR-Arm bzw. 13 Patienten (12,0 %) im EFV-Arm mindestens ein SUE dokumentiert, in der Studie 021 waren dies 21 Patienten (5,8 %) im DOR-Arm bzw. 30 Patienten (8,2 %). Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und EFV (RR [95 %-KI]: 0,74 [0,48; 1,15],  $p = 0,187$ ).

In der Studie SINGLE wurde bis Woche 96 bei insgesamt 44 Patienten (10,6 %) im DTG-Arm bzw. 50 Patienten (11,9 %) im EFV-Arm mindestens ein SUE dokumentiert, in der Studie SPRING-1 waren dies 7 Patienten (13,7 %) im DTG-Arm bzw. 7 Patienten im EFV-Arm (14,0 %). Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG und EFV (RR [95 %-KI]: 0,90 [0,63; 1,29],  $p = 0,569$ ).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts SUE zu Woche 96 (RR [95 %-KI]: 0,83 [0,47; 1,45],  $p = 0,505$ ).

##### ***Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r***

In der Studie 018 wurde bis Woche 96 bei 27 Patienten (7,0 %) in der DOR-Gruppe und 33 Patienten (8,6 %) in der DRV/r-Gruppe mindestens ein SUE dokumentiert.

In der Studie FLAMINGO wurde bis Woche 96 bei 36 Patienten (14,9 %) in der DTG-Gruppe und 21 Patienten (8,7 %) in der DRV/r-Gruppe mindestens ein SUE dokumentiert.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von DOR hinsichtlich des Endpunkts SUE zu Woche 96 (RR [95 %-KI]: 0,48 [0,24; 0,97],  $p = 0,040$ ).

### **Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten**

#### ***Vergleich DOR vs. DTG via EFV***

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 5 Patienten (4,6 %) im DOR-Arm bzw. 11 Patienten (10,2 %) im EFV-Arm UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert, in der Studie 021 waren dies 11 Patienten (3,0 %) im DOR-Arm bzw. 27 Patienten (7,4 %) im EFV-Arm. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,42 [0,24; 0,74],  $p = 0,0029$ ).

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 14 Patienten (3,4 %) im DTG-Arm bzw. 52 Patienten (12,4 %) im EFV-Arm UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert, in der Studie SPRING-1 waren dies 2 Patienten (3,9 %) im DTG-Arm bzw. 5 Patienten (10,0 %) im EFV-Arm. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DTG gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,28 [0,17; 0,49],  $p < 0,0001$ ).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts UE, die zum Therapieabbruch führten (RR [95 %-KI]: 1,49 [0,68; 3,26],  $p = 0,322$ ).

#### ***Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r***

In der Studie 018 wurden bis Woche 96 bei 6 Patienten (1,6 %) in der DOR-Gruppe und 13 Patienten (3,4 %) in der DRV/r-Gruppe UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert. In der Studie FLAMINGO wurden bis Woche 96 bei 7 Patienten (2,9 %) in der DTG-Gruppe und 15 Patienten (6,2 %) in der DRV/r-Gruppe UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts UE, die zum Therapieabbruch führten (RR [95 %-KI]: 0,99 [0,27; 3,63],  $p = 0,987$ ).

### **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)**

#### ***Vergleich DOR vs. DTG via EFV***

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 34 Patienten (31,5 %) im DOR-Arm bzw. 47 Patienten (43,5 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Nervensystems dokumentiert, in der Studie 021 waren dies 112 Patienten (30,8 %) im DOR-Arm bzw. 188 Patienten (51,6 %) im EFV-Arm. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,62 [0,53; 0,73],  $p < 0,001$ ).

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 121 Patienten (29,2 %) im DTG-Arm bzw. 225 Patienten (53,7 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Nervensystems dokumentiert, in Studie SPRING-1 waren dies 13 Patienten (25,5 %) im DTG-Arm bzw.

21 Patienten (42,0 %). Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DTG gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,55 [0,47; 0,65],  $p < 0,001$ ).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Erkrankungen des Nervensystems (SOC) (RR [95 %-KI]: 1,13 [0,90; 1,43],  $p = 0,303$ ).

#### ***Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r***

In der Studie 018 traten bis Woche 96 unter DOR bei 94 Patienten (24,5 %) Erkrankungen des Nervensystems (SOC) auf, im DRV/r-Arm waren dies 84 Patienten (21,9 %).

Für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

#### **Psychiatrische Erkrankungen (SOC)**

##### ***Vergleich DOR vs. DTG via EFV***

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 35 Patienten (32,4 %) im DOR-Arm bzw. 51 Patienten (47,2 %) im EFV-Arm psychiatrische Erkrankungen dokumentiert, in der Studie 021 waren dies 79 Patienten (21,7 %) im DOR-Arm bzw. 136 Patienten (37,4 %) im EFV-Arm. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,50; 0,74],  $p < 0,001$ ).

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 144 Patienten (34,8 %) im DTG-Arm bzw. 178 Patienten (42,5 %) im EFV-Arm psychiatrische Erkrankungen dokumentiert, in der Studie SPRING-1 waren dies 10 Patienten (19,6 %) im DTG-Arm bzw. 19 Patienten (38,0 %) im EFV-Arm. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG gegenüber EFV: RR [95 %-KI]: 0,79 [0,67; 0,93],  $p = 0,005$ .

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DOR hinsichtlich des Endpunkts Psychiatrische Erkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,77 [0,60; 0,998],  $p = 0,048$ ).

##### ***Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r***

In der Studie 018 traten bis Woche 96 sowohl unter DOR als auch unter DRV/r bei jeweils 65 Patienten (17,0 %) psychiatrische Erkrankungen (SOC) auf.

Für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

#### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)**

##### ***Vergleich DOR vs. DTG via EFV***

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 26 Patienten (24,1 %) im DOR-Arm bzw. 23 Patienten (21,3 %) im EFV-Arm Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen dokumentiert, in der Studie 021 waren dies 60 Patienten (16,5 %) im

DOR-Arm bzw. 65 Patienten (17,9 %) im EFV-Arm. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 0,98 [0,75; 1,28],  $p = 0,867$ ).

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 109 Patienten (26,3 %) im DTG-Arm bzw. 93 Patienten (22,2 %) im EFV-Arm Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen dokumentiert, in der Studie SPRING-1 waren dies 13 Patienten (25,5 %) im DTG-Arm bzw. 12 Patienten (24,0 %) im EFV-Arm. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 1,17 [0,93; 1,47],  $p = 0,171$ ).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des Endpunkts Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,83 [0,59; 1,19],  $p = 0,311$ ).

#### ***Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r***

In der Studie 018 traten bis Woche 96 unter DOR bei 79 Patienten (20,6 %) Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) auf, im DRV/r-Arm waren dies 59 Patienten (15,4 %).

Für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

#### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)**

##### ***Vergleich DOR vs. DTG via EFV***

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 47 Patienten (43,5 %) im DOR-Arm bzw. 49 Patienten (45,4 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts dokumentiert, in der Studie 021 waren dies 143 Patienten (39,3 %) im DOR-Arm bzw. 150 Patienten (41,2 %) im EFV-Arm. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und EFV (RR [95 %-KI]: 0,95 [0,82; 1,11],  $p = 0,552$ ).

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 199 Patienten (48,1 %) im DTG-Arm bzw. 199 Patienten (47,5 %) im EFV-Arm Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts dokumentiert, in der Studie SPRING-1 waren dies 19 Patienten (37,3 %) im DTG-Arm bzw. 21 Patienten (42,0 %) im EFV-Arm. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG und EFV (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,87; 1,15],  $p = 0,9996$ ).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,95 [0,78; 1,17],  $p = 0,657$ ).

**Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r**

In der Studie 018 traten bis Woche 96 unter DOR bei 155 Patienten (40,5 %) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf, im DRV/r-Arm waren dies 174 Patienten (45,4 %).

Für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

**Herzerkrankungen (SOC)****Vergleich DOR vs. DTG via EFV**

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 5 Patienten (4,6 %) im DOR-Arm bzw. 4 Patienten (3,7 %) im EFV-Arm Herzerkrankungen dokumentiert, in der Studie 021 waren dies 9 Patienten (2,5 %) im DOR-Arm bzw. 5 Patienten (1,4 %) im EFV-Arm. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,56 [0,68; 3,55],  $p = 0,295$ ).

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 11 Patienten (2,7 %) im DTG-Arm bzw. 8 Patienten (1,9 %) im EFV-Arm Herzerkrankungen dokumentiert, in der Studie SPRING-1 waren dies 2 Patienten (3,9 %) im DTG-Arm bzw. ein Patient (2,0 %) im EFV-Arm. Die Meta-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,46 [0,63; 3,37],  $p = 0,381$ ).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Herzerkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 1,07 [0,33; 3,47],  $p = 0,912$ ).

**Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r**

In der Studie 018 trat bis Woche 96 unter DOR bei 9 Patienten (2,3 %) mindestens eine Herzerkrankung (SOC) auf, im DRV/r-Arm waren dies 8 Patienten (2,1 %).

Für Herzerkrankungen (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)****Vergleich DOR vs. DTG via EFV**

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 8 Patienten (7,4 %) im DOR-Arm bzw. 12 Patienten (11,1 %) im EFV-Arm Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen dokumentiert, in der Studie 021 waren dies 30 Patienten (8,2 %) im DOR-Arm bzw. 42 Patienten (11,5 %) im EFV-Arm. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,70 [0,47; 1,04],  $p = 0,081$ ).

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 40 Patienten (9,7 %) im DTG-Arm bzw. 42 Patienten (10,0 %) im EFV-Arm Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen dokumentiert, in der Studie SPRING-1 waren dies 5 Patienten (9,8 %) im DTG-Arm bzw.

2 Patienten (4,0 %) im EFV-Arm. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,03 [0,70; 1,53],  $p = 0,874$ ).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,68 [0,39; 1,19],  $p = 0,179$ ).

#### ***Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r***

In der Studie 018 traten bis Woche 96 unter DOR bei 32 Patienten (8,4 %) Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) auf, im DRV/r-Arm waren dies 41 Patienten (10,7 %).

Für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

#### **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC)**

##### ***Vergleich DOR vs. DTG via EFV***

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 8 Patienten (7,4 %) im DOR-Arm bzw. 11 Patienten (10,2 %) im EFV-Arm gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen dokumentiert, in der Studie 021 waren dies 21 Patienten (5,8 %) im DOR-Arm bzw. 25 Patienten (6,9 %) im EFV-Arm. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (Peto-OR [95 %-KI]: 0,79 [0,48; 1,31],  $p = 0,368$ ).

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 39 Patienten (9,4 %) im DTG-Arm bzw. 39 Patienten (9,3 %) im EFV-Arm gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen dokumentiert, in der Studie SPRING-1 waren dies 2 Patienten (3,9 %) im DTG-Arm bzw. kein Patient im EFV-Arm. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG und EFV: (Peto-OR [95 %-KI]: 1,07 [0,68; 1,69],  $p = 0,774$ ).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) (Peto-OR [95 %-KI]: 0,74 [0,38; 1,47],  $p = 0,391$ ).

##### ***Vergleich DOR vs. DTG via DRV/r***

In der Studie 018 traten bis Woche 96 unter DOR bei 17 Patienten (4,4 %) Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) auf, im DRV/r-Arm waren dies 15 Patienten (3,9 %).

Für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO identifiziert, weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

**Häufige UE nach MedDRA (PT)**

Die in den Studien 007, 021 und 018 bis Woche 96 unter DOR am häufigsten aufgetretenen UE waren Diarrhoe, Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Schwindelgefühl und Infektion der oberen Atemwege.

Die in den Studien SPRING-1, SINGLE und FLAMINGO bis Woche 96 unter DTG am häufigsten aufgetretenen UE waren Diarrhoe, Übelkeit, Kopfschmerz, Nasopharyngitis und Schlaflosigkeit.

**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.*

Bei den sechs eingeschlossenen Studien handelt es sich um internationale RCT bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion. Sie entsprechen damit alle dem Evidenzgrad 1b der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV. Da gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, wurden adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt. Diese weisen per se eine geringere Aussagesicherheit als direkte Vergleiche auf.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist bei allen Studien niedrig, ebenso für alle Endpunkte mit Ausnahme des Endpunktes UE. Für diesen Endpunkt wurde für die Studien SPRING-1 und FLAMINGO ein potentiell erhöhtes Verzerrungspotential der Operationalisierungen UE, sowie UE, die zum Therapieabbruch führten und UE nach MedDRA SOC aufgrund der fehlenden Verblindung festgestellt. Dies betrifft zwei von sechs in die Nutzenbewertung von DOR eingeschlossenen Studien mit 585 von insgesamt 3.128 untersuchten Patienten (19 %). Bei den weiteren vier Studien wird das Verzerrungspotential auch für UE niedrig eingeschätzt, weshalb die Aussagesicherheit insgesamt nicht weiter herabgesetzt wird. Für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten kann somit grundsätzlich ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

**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.*

### **Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten**

Im Anwendungsgebiet für DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten legte der G-BA RPV oder DTG jeweils in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC) als zVT fest. Für die vorliegende Nutzenbewertung von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln folgt MSD der Wahl der zVT und wählt für die Ableitung des Zusatznutzens DTG in Kombination mit zwei NRTI (TDF plus FTC oder ABC plus 3TC) als zVT. Aufgrund der ausschließlichen Zulassung von RPV für Patienten mit einer Viruslast  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml wäre dieser NNRTI nur für eine eingeschränkte Patientenpopulation ein geeigneter Komparator aus derselben Substanzklasse für DOR gewesen (1). Das umfangreiche klinische Studienprogramm zu DOR wurde bereits vor einigen Jahren gestartet. Zu diesem Zeitpunkt wurde vom G-BA noch der NNRTI EFV als zVT bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten benannt. Das Studienprogramm von DOR bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten beinhaltet die Phase II-Studie 007 und die Phase III-Studie 021 mit EFV als Vergleichstherapie sowie die Phase III-Studie 018, in der DRV/r als Vergleichstherapie aus der Substanzklasse der PI untersucht wurde. Obwohl somit für die vorliegende Nutzenbewertung von DOR bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten hochwertige Evidenz in Form einer Phase II und zwei Phase III RCT vorliegt, fehlt eine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA benannten zVT.

Basis der vorliegenden Nutzenbewertung von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber der zVT DTG in Kombination mit zwei NRTI



(TDF plus FTC oder ABC plus 3TC) sind adjustierte indirekte Vergleiche. Aufgrund der vorliegenden klinischen Evidenz sowohl für DOR als auch für DTG ist dies sowohl über EFV als auch über DRV/r als Brückenkomparatoren möglich.

Je nach Verfügbarkeit der Daten zur zVT wurden adjustierte indirekte Vergleiche auf Endpunktebene mit beiden Brückenkomparatoren durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.1.3). Unter der Annahme, dass der Einfluss unterschiedlicher Sockeltherapien (jeweils bestehend aus zwei NRTI) zu vernachlässigen ist, wurden sowohl für die Studien 007 und 021 mit DOR gegenüber EFV als auch für die Studien SINGLE und SPRING-1 mit DTG gegenüber EFV Meta-Analysen berechnet. Diese Ergebnisse wurden jeweils für den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator EFV herangezogen.

Die folgende Übersicht (Tabelle 4-130) enthält Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene für statistisch signifikante Ergebnisse im adjustierten indirekten Vergleich von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber DTG in Kombination mit zwei NRTI (TDF plus FTC oder ABC plus 3TC) bei antiretroviral nicht vorbehandelten, HIV-1 infizierten erwachsenen Patienten. In Abschnitt 4.3.2.1 sind die Ergebnisse auf Endpunktebene zu Woche 48 und Woche 96 dargestellt. Der Zusatznutzen von DOR wird aufgrund der längeren Beobachtungsdauer auf Basis der Woche 96-Daten abgeleitet. Konnten adjustierte indirekte Vergleiche über beide Brückenkomparatoren EFV und DRV/r berechnet werden, werden beide Ergebnisse in der Ableitung zum Zusatznutzen berücksichtigt.

Tabelle 4-130: Ergebnisse zum Zusatznutzen von DOR gegenüber DTG, jeweils in Kombination mit zwei NRTI, auf Endpunktebene zu Woche 96

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert                                                         | Zusatznutzen          |                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                          | Ausmaß                | Wahrscheinlichkeit |
| SUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | RR <sup>a</sup> : 0,83 [0,47; 1,45]; 0,505<br>RR <sup>b</sup> : 0,48 [0,24; 0,97]; 0,040 | nicht quantifizierbar | Hinweis            |
| Psychiatrische Erkrankungen (SOC) <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | RR <sup>a</sup> : 0,77 [0,60; 0,998]; 0,048                                              | gering                | Hinweis            |
| a: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG über gemeinsamen Brückenkomparator EFV<br>b: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG über gemeinsamen Brückenkomparator DRV/r<br>c: Kein adjustierter indirekter Vergleich DOR vs. DTG über den Brückenkomparator DRV/r möglich, da keine entsprechenden Daten aus den Quellen zur Studie FLAMINGO identifiziert wurden.<br>KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse |                                                                                          |                       |                    |

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber der zVT DTG in Kombination mit zwei NRTI (TDF plus FTC oder ABC plus 3TC) für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte wie folgt:

**Mortalität**

Insgesamt gab es in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nur wenige Todesfälle. In den beiden Studien 007 und 021 wurden zu Woche 96 keine Todesfälle unter DOR berichtet, in der Studie 018 gab es im DOR-Arm einen Todesfall. Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG liegt kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich somit kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von DOR gegenüber DTG.

**Morbidität**

Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität wird anhand der Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse, Virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl bewertet.

DOR zeigte in allen zulassungsbegründenden Studien eine gute und vergleichbare Wirksamkeit beim virologischen Ansprechen sowie in der CD4-Zellzahl im direkten Vergleich mit EFV und DRV/r. Unter DOR wurden keine AIDS-definierenden Ereignisse in den Studien 018 und 021 beobachtet. Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierungen des Endpunktes Virologisches Versagen wurde für diesen Endpunkt kein adjustierter indirekter Vergleich zwischen DOR und DTG durchgeführt (siehe Tabelle 4-63 in Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4).

Für keinen der hier betrachteten Endpunkte konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG festgestellt werden.

In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von DOR gegenüber DTG für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte.

DOR zeigt Vorteile in Endpunkten, die für eine frühe Nutzenbewertung keine Berücksichtigung als patientenrelevante Endpunkte finden und auf deren Darstellung daher im Ergebnisteil verzichtet wird. Es zeigte sich in den beiden Phase III-Studien ein statistisch signifikanter Vorteil von DOR gegenüber dem jeweiligen Vergleichsarm in der Verbesserung der Nüchternlipidwerte von Woche 96 im Vergleich zum Ausgangswert. In Studie 021 ist sowohl die MWD [95 %-KI] für LDL-C (in mg/dl) mit -11,10 [-14,83; -7,37] als auch non-HDL-C (in mg/dl) mit -17,03 [-21,06; -13,01] statistisch signifikant zugunsten von DOR gegenüber EFV. Ebenso ist in Studie 018 die MWD [95 %-KI] für LDL-C (in mg/dl) mit -14,57 [-18,18; -10,96] als auch non-HDL-C (in mg/dl) mit -18,40 [-22,54; -14,26] statistisch signifikant zugunsten von DOR gegenüber DRV/r. Diese Vorteile von DOR gegenüber EFV und DRV/r spielen in der individuellen Therapieentscheidung eine Rolle und sind für die klinische Versorgungsrealität der Patienten relevant.

**Unerwünschte Ereignisse**

In der Gesamtschau über alle untersuchten UE zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in folgenden Kategorien:

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Im adjustierten indirekten Vergleich von DOR gegenüber DTG über EFV als Brückenkompator zeigt sich ein numerischer, jedoch nicht statistisch signifikanter Vorteil für DOR sowohl zu Woche 48 als auch zu Woche 96. Das relative Risiko eines SUE ist für DOR um 17 % niedriger als unter DTG zu Woche 96. Im direkten Vergleich mit dem in den Studien jeweils gewählten Kompator EFV traten unter DOR weniger SUE auf als unter DTG.

Im adjustierten indirekten Vergleich von DOR gegenüber DTG über DRV/r als Brückenkompator zeigt sich sowohl zu Woche 48 als auch zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DOR.

Aufgrund der gleichgerichteten Ergebnisse über die adjustierten indirekten Vergleiche und die untersuchten Zeitpunkte hinweg und dem statistisch signifikanten Ergebnis zugunsten von DOR gegenüber DTG über DRV/r als Brückenkompator wird in der Gesamtschau für SUE ein **Hinweis für einen Zusatznutzen** abgeleitet. Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten über die beiden Brückenkompatoren EFV und DRV/r wird dieser als **nicht quantifizierbar** bewertet.

*Psychiatrische Erkrankungen (SOC)*

Sowohl unter DOR als auch unter DTG traten sowohl zu Woche 48 als auch zu Woche 96 signifikant weniger psychiatrische Ereignisse im direkten Vergleich zu EFV auf (jeweils basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse). Im adjustierten indirekten Vergleich von DOR gegenüber DTG über EFV als Brückenkompator zeigt sich sowohl zu Woche 48 als auch zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Vorteil für DOR hinsichtlich der SOC psychiatrische Erkrankungen. Dies unterstreicht den bedeutsamen Vorteil von DOR sowohl gegenüber EFV als Vergleichstherapie in der Gruppe der NNRTI als auch im adjustierten indirekten Vergleich mit der vom G-BA benannten zVT. Ein adjustierter indirekter Vergleich von DOR gegenüber DTG über den Brückenkompator DRV/r war in diesem Fall aufgrund fehlender Informationen nicht möglich (siehe 4.3.2.1.3.1.6.5).

Gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 3 der VerfO ist somit von einer moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form der Verringerung von UE unter DOR im Vergleich zu DTG auszugehen. Aufgrund des statistisch signifikanten Ergebnisses zugunsten von DOR gegenüber DTG wird für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** in der Gesamtpopulation abgeleitet.

Für alle sonstigen untersuchten UE, sowie UE, die zum Therapieabbruch führten und den untersuchten UE nach MedDRA SOC liegen keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede vor.

*Fazit*

Bei den sechs eingeschlossenen Studien zum zu bewertenden Arzneimittel DOR in Kombination mit antiretroviralen Arzneimitteln und der zVT DTG in Kombination mit zwei NRTI (TDF plus FTC oder ABC plus 3TC) handelt es sich um internationale RCT bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion. Da keine

direkt vergleichende Studie von DOR gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vorliegt, wurden adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt.

Die Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche belegen eine vergleichbare Wirksamkeit von DOR gegenüber DTG bei gleichzeitiger Verringerung von UE, die sich speziell bei den Endpunkten SUE und der SOC Psychiatrische Ereignisse zeigt.

In der Gesamtschau der einzelnen für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunktkategorien ist eine bisher gegenüber der zVT nicht erreichte geringe Verbesserung des therapierelevanten Nutzens festzustellen, die insbesondere auf der Verringerung von UE beruht. Insgesamt wird der Zusatznutzen von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind gegenüber DTG in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC) als **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** bewertet.

### **Antiretroviral vorbehandelte Patienten**

Im Anwendungsgebiet für DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei antiretroviral vorbehandelten Patienten legte der G-BA eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen als zVT fest.

In der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche konnte keine Studie identifiziert werden, die den Anforderungen der vorliegenden Nutzenbewertung genügt.

Dennoch umfasst das umfangreiche klinische Studienprogramm zu DOR auch Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, die die Wirksamkeit und Sicherheit von DOR auch bei diesem Patientenkollektiv bestätigen.

Die Studie 024 ist eine multizentrische, offene, randomisierte Phase III-Studie an erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion mit einer stabilen patientenindividuellen antiretroviralen Vorbehandlung, deren Viruslast zu Studienbeginn länger als 6 Monate unter der Nachweisgrenze supprimiert war. Untersucht wurde die Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF im Vergleich zur Weiterführung der piT. Die Dauer der Studie betrug 48 Wochen, wobei Patienten aus dem Vergleichsarm nach 24 Wochen auf DOR/3TC/TDF umgestellt wurden. Der primäre Endpunkt ist definiert als der Anteil an Patienten, deren HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml zu Woche 48 im DOR-Arm bzw. zu Woche 24 im piT-Arm lag. Ziel der Studie war die Untersuchung einer Nicht-Unterlegenheit von DOR im primären Endpunkt (FDA Snapshot) mit einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 8 %.

Da aufgrund dieses Studiendesigns ein randomisierter Vergleich zwischen DOR und dem Vergleichsarm nur bis Woche 24 möglich ist, bleibt die Studie gemäß den Ein- und

Ausschlusskriterien zur Studiendauer in der Informationsbeschaffung (siehe Tabelle 4-9) für die vorliegende Nutzenbewertung unberücksichtigt.

Die Patienten wurden im Zuteilungsverhältnis 2:1 zu DOR/3TC/TDF bzw. der Weiterführung ihrer piT randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte nach der Art der Vorbehandlung und im Falle eines Ritonavir-geboosterten PI als Vorbehandlung zusätzlich nach Anwendung einer lipidsenkenden Therapie. Nach Abschluss dieser Basis-Studie können Patienten, die nun alle mit DOR/3TC/TDF behandelt werden, in eine erste Verlängerungsphase 1 mit einer Dauer von 96 Wochen eingeschlossen werden und nach Abschluss dieser Phase in eine zweite Verlängerungsphase für weitere 96 Wochen oder bis DOR/3TC/TDF lokal verfügbar ist eingeschlossen werden, je nachdem was früher eintritt. Die beiden Verlängerungsphasen sind zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen.

Es wurden insgesamt 450 Patienten in den DOR/3TC/TDF-Arm bzw. 223 Patienten in den Vergleichsarm mit piT randomisiert, von denen 447 bzw. 223 Patienten die geplante Intervention erhielten (53). 84,5 % der Patienten waren Männer, 76,4 % waren weiß und das mediane Alter lag bei 43,3 Jahren. Zu Woche 24 hatten 419 Patienten (93,7 %) im DOR-Arm bzw. 211 Patienten (94,6 %) im piT-Arm weiterhin ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml). Die absolute Risikoreduktion (ARD) zeigt mit -0,9 % (95 %-KI: [-4,7; 3,0]) keinen statistisch signifikanten Unterschied). Ein virologisches Versagen (HIV-1 RNA  $\geq$  50 Kopien/ml) bis Woche 24 hatten 8 (1,8 %) bzw. 4 Patienten (1,8 %) in der DOR bzw. piT-Gruppe. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (ARD [95 %-KI]: -0,0 [-2,3; 2,3]).

Zu Woche 48 hatten weiterhin 406 Patienten (90,8%) im DOR-Arm ein virologisches Ansprechen. Im Vergleich zu den Ergebnissen der piT-Gruppe zu Woche 24 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (ARD [95 %-KI]: -3,8 [-7,9; 0,3]), der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht (Nicht-Unterlegenheit). 7 Patienten (1,6 %) der DOR-Gruppe hatten ein virologisches Versagen nach 48 Wochen. Der Unterschied zur der piT-Gruppe zu Woche 24 war ebenfalls nicht statistisch signifikant (ARD [95 %-KI]: -0,2 [-2,5; 2,1]).

Im Stratum der mit RTV-geboosterten PI behandelten Patienten zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der Nüchternlipidwerte LDL-C bzw. non-HDL-C (jeweils in mg/dl) zu Woche 24 (MWD [95 %-KI]: -14,6 [-18,9; -10,4] bzw. -23,0 [-28,0; -18,1]).

Die Gesamtrate UE zu Woche 24 waren im DOR-Arm mit 68,9 % höher im Vergleich zum piT-Arm mit 52,5 %, allerdings führten diese selten zum Abbruch der Therapie (2,5 % im Vergleich zu 0,4 %).

### **Fazit**

Insgesamt zeigte sich in der Studie 024 eine nicht unterlegene Wirksamkeit von DOR/3TC/TDF im Vergleich zur Weiterführung ihrer piT bei akzeptabler Sicherheit. DOR/3TC/TDF ist damit eine Therapieoption bei antiretroviral vorbehandelten Patienten. Diese Studie wurde für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da die randomisierte vergleichende Studienphase < 48 Wochen betrug. Somit kann bei antiretroviral

vorbehandelten Patienten **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** von DOR gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT abgeleitet werden.

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

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

Tabelle 4-131: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen             | Ausmaß des Zusatznutzens                         |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten | Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen |
| Antiretroviral vorbehandelte Patienten       | Kein Zusatznutzen                                |

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten liegen keine direkt vergleichenden Studien zu DOR gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vor. Um die Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 zu beantworten, wurden sogenannte adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt (5). Dazu wurden RCT zu DOR bzw. DTG in systematischen Literatur- und Registerrecherchen identifiziert, die jeweils den gleichen Komparator untersuchen, der anschließend im adjustierten indirekten Vergleich als Brückenkompator genutzt werden kann. Dabei wurde kein Brückenkompator vorab festgelegt oder ausgeschlossen, sodass jegliche Evidenz berücksichtigt wird. Die eingeschlossenen Studien sind in Population, Studiendauer, Intervention und berichteten Endpunkten vergleichbar und für den Nachweis des Zusatznutzens geeignet.

#### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>20</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf

---

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>19</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>20</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>21</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

*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.*

Wie bereits in zahlreichen vorangegangenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet HIV belegt, sind die virologischen Endpunkte CD4-Zellzahl und virologisches Ansprechen ausreichend valide Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ [u.a. (10, 11, 54, 55)].

#### **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).*

---

<sup>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.



Tabelle 4-132: Liste der eingeschlossenen Studien

| Kurz-bezeichnung | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Quelle                                                                   |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 007              | Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Part, Dose Ranging Study to Compare the Safety, and Antiretroviral Activity of MK-1439 Plus TRUVADATM Versus Efavirenz Plus TRUVADATM in Antiretroviral Treatment-Naïve, HIV-1 Infected Patients                                                                                                               | Studienbericht (49)<br>Registereinträge (26-29)                          |
| 018              | A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) 100 mg Once Daily Versus Darunavir 800 mg Once Daily Plus Ritonavir 100 mg Once Daily, Each in Combination with TRUVADA™ or EPZICOM™/KIVEXA™, in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects       | Studienberichte (50, 56)<br>Registereinträge (30-33)<br>Publikation (18) |
| 021              | A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA™ Once-Daily in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects                                                                                                                         | Studienberichte (51, 57)<br>Registereinträge (34-37)<br>Publikation (19) |
| SPRING-1         | A Phase IIb Study to Select a Once Daily Dose of GSK1349572 Administered With Either Abacavir/Lamivudine or Tenofovir/Emtricitabine in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naïve Adult Subjects                                                                                                                                                       | Registereinträge (38, 39)<br>Publikationen (22, 23)<br>Weiteres (15, 52) |
| SINGLE           | A Randomized, Double-Blind Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 Plus Abacavir/Lamivudine Fixed-Dose Combination Therapy Administered Once Daily Compared to Atripla Over 96 Weeks in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naïve Adult Subjects                                                                                               | Registereinträge (40-44)<br>Publikationen (24, 25)<br>Weiteres (15, 52)  |
| FLAMINGO         | A Phase IIIb, Randomized, Open-label Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) 50 mg Once Daily Compared to Darunavir/Ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg Once Daily Each Administered With Fixed-dose Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Therapy Over 96 Weeks in HIV-1 Infected Antiretroviral naïve Adult Subjects | Registereinträge (45-48)<br>Publikationen (20, 21)                       |

#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant® (Rilpivirin 25 mg Filmtabletten); Stand der Information: August 2017.
2. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Pifeltro® (Doravirin 100 mg); Stand der Information: November 2018.
3. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Delstrigo® (Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil 100 mg/300 mg/245 mg); Stand der Information: November 2018.
4. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay (Dolutegravir 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten); Stand der Information: September 2018.

5. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997;50(6):683-91. Epub 1997/06/01.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV am 11.01.2018 - Beratungsanforderungen 2017-B-248 und 2017-B-249. 2018.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008; zuletzt geändert am 16. März 2018). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO\\_2018-03-16\\_iK-2018-07-05.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf). [Zugriff am: 07.11.2018]
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>. [Zugriff
9. Centers for Disease Control Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. MMWR Recomm Rep. 2014;63(RR-03):1-10.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4872/2018-03-16\\_AM-RL-XII\\_Darunavir-Kombi\\_D-321\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4872/2018-03-16_AM-RL-XII_Darunavir-Kombi_D-321_TrG.pdf). [Zugriff am: 14.11.2018]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir. 2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir\\_2014-02-15-D-099\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf). [Zugriff am: 14.11.2018]
12. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003;327(7414):557-60. Epub 2003/09/06.
13. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. EMA/CHMP/539146/2013. 2014. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf). [Zugriff am: 07.11.2018]
14. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: [https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen\\_GKV/subgruppen-gutachten.pdf](https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf). [Zugriff am: 07.11.2018]
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dolutegravir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A14-08. Version: 1.0. Stand: 12.05.2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-455/2014-05-13\\_Nutzenbewertung%20IQWiG\\_Dolutegravir.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-455/2014-05-13_Nutzenbewertung%20IQWiG_Dolutegravir.pdf). [Zugriff am: 07.11.2018]
16. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ. 2005;331(7521):897-900. Epub 2005/10/15.

17. 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):1-134, iii-iv. Epub 2005/07/15.
18. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2018;5(5):e211-e20. Epub 2018/03/30.
19. Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Wong WW, Sussmann O, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis.* 2018. Epub 2018/09/06.
20. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet.* 2014;383(9936):2222-31.
21. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV.* 2015;2(4):e127-36.
22. Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS.* 2013;27(11):1771-8.
23. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(2):111-8.
24. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;70(5):515-9.
25. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013;369(19):1807-18.
26. ClinicalTrials.gov. NCT01632345 - Titel: A Dose-Ranging Study to Compare Doravirine (MK-1439) Plus TRUVADA® Versus Efavirenz Plus TRUVADA® in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Participants (MK-1439-007). 2018. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632345>. [Zugriff am: 17.10.2018]
27. ICTRP. NCT01632345 - Titel: A Dose-Ranging Study to Compare Doravirine (MK-1439) Plus TRUVADA® Versus Efavirenz Plus TRUVADA® in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Participants (MK-1439-007). 2017. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632345>. [Zugriff am: 17.10.2018]
28. EU-CTR. 2012-001573-93 - Title: Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Part, Dose Ranging Study to Compare the Safety, and Antiretroviral Activity of MK-1439 Plus TRUVADA™ Versus Efavirenz Plus TRUVADA™ in Antiretroviral Treatment-

- Naïve, HIV-1 Infected Patients. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001573-93/DE>. [Zugriff am: 17.10.2018]
29. PharmNet.Bund. 2012-001573-93 - Titel: Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Part, Dose Ranging Study to Compare the Safety, and Antiretroviral Activity of MK-1439 Plus TRUVADA(TM) Versus Efavirenz Plus TRUVADA(TM) in Antiretroviral Treatment-Naïve, HIV-1 Infected Patients. Verfügbar unter: [https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_DEFANCHOR](https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR). [Zugriff am: 17.10.2018]
30. ClinicalTrials.gov. NCT02275780 - Titel: Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) in Participants With Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) (MK-1439-018). 2018. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275780>. [Zugriff am: 17.10.2018]
31. ICTRP. NCT02275780 - Titel: Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) in Participants With Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) (MK-1439-018). 2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275780>. [Zugriff am: 17.10.2018]
32. EU-CTR. 2014-001127-69 - Title: A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) 100 mg Once Daily Versus Darunavir 800 mg Once Daily plus Ritonavir 100 mg Once Daily, Each in Combination with TRUVADA™ or EPZICOM™/KIVEXA™, in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001127-69/GB>. [Zugriff am: 17.10.2018]
33. PharmNet.Bund. 2014-001127-69 - Titel: A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) 100 mg Once Daily Versus Darunavir 800 mg Once Daily plus Ritonavir 100 mg Once Daily, Each in Combination with TRUVADA(TM) or EPZICOM(TM)/KIVEXA(TM), in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. Verfügbar unter: [https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_DEFANCHOR](https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR). [Zugriff am: 17.10.2018]
34. ClinicalTrials.gov. NCT02403674 - Titel: Comparison of MK-1439A and ATRIPLA™ in Treatment-Naïve Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Participants (MK-1439A-021). 2018. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403674>. [Zugriff am: 17.10.2018]
35. ICTRP. PER-022-15 - Titel: MK-1439A VERSUS ATRIPLA™ IN TREATMENT-NAÏVE HIV-INFECTED SUBJECTS. 2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-022-15>. [Zugriff am: 17.10.2018]
36. EU-CTR. 2014-003382-17 - Title: A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA™ Once-Daily in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003382-17/DE>. [Zugriff am: 17.10.2018]
37. PharmNet.Bund. 2014-003382-17 - Titel: A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and

- Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA(TM) Once-Daily in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. Verfügbar unter: [https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_DEFANCHOR](https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR). [Zugriff am: 17.10.2018]
38. ClinicalTrials.gov. NCT00951015 - Titel: A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects. 2018. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951015>. [Zugriff am: 17.10.2018]
39. ICTRP. NCT00951015 - Titel: A Phase IIb Study to Select a Once Daily Dose of GSK1349572 Administered With Either Abacavir/Lamivudine or Tenofovir/Emtricitabine in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Subjects. 2017. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951015>. [Zugriff am: 17.10.2018]
40. ClinicalTrials.gov. NCT01263015 - Titel: A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial). 2018. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263015>. [Zugriff am: 17.10.2018]
41. ICTRP. EUCTR2010-020983-39-NL - Titel: A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects. 2016. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020983-39-NL>. [Zugriff am: 17.10.2018]
42. ICTRP. NCT01263015 - Titel: A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial). 2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01263015>. [Zugriff am: 17.10.2018]
43. EU-CTR. 2010-020983-39 - Title: A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020983-39/DE>. [Zugriff am: 17.10.2018]
44. PharmNet.Bund. 2010-020983-39 - Titel: A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects. . Verfügbar unter: [https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_DEFANCHOR](https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR). [Zugriff am: 17.10.2018]
45. ClinicalTrials.gov. NCT01449929 - Titel: Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects. 2018. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449929>. [Zugriff am: 17.10.2018]
46. ICTRP. NCT01449929 - Titel: Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects. 2017. Verfügbar unter:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449929>. [Zugriff am: 17.10.2018]
47. ICTRP. EUCTR2011-003629-86-ES - Titel: Study to test a new drug dolutegravir vs. darunavir+ritonavir for HIV patients who have never taken HIV medication. 2017. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003629-86-ES>. [Zugriff am: 17.10.2018]
48. EU-CTR. 2011-003629-86 - Title: A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral naïve adult subjects. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003629-86/ES>. [Zugriff am: 17.10.2018]
49. Merck Sharp & Dohme Corp. Studienbericht MK-1439-007: Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Part, Dose Ranging Study to Compare the Safety, and Antiretroviral Activity of MK-1439 Plus TRUVADA™ Versus Efavirenz Plus TRUVADA™ in Antiretroviral Treatment-Naïve, HIV-1 Infected Patients. 2017.
50. Merck Sharp & Dohme Corp. Studienbericht MK-1439-018 (Woche 96): A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) 100 mg Once Daily Versus Darunavir 800 mg Once Daily Plus Ritonavir 100 mg Once Daily, Each in Combination with TRUVADA™ or EPZICOM™/ KIVEXA™, in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. 2018.
51. Merck Sharp & Dohme Corp. Studienbericht MK-1439A-021 (Woche 96): A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA™ Once-Daily in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. 2018.
52. ViiV Healthcare GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Modul 4. Stand: 07.02.2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-454/20140207\\_Modul4A\\_Dolutegravir.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-454/20140207_Modul4A_Dolutegravir.pdf). [Zugriff am: 14.11.2018]
53. Kumar P, Johnson MA, Molina JM, Rizzardini G, Cahn P, Bickel M, et al. Switch to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. Presented at the IDWeek 2018, San Francisco, USA. 2018.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3828/2016-06-16\\_AM-RL-XII\\_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid\\_D-206\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3828/2016-06-16_AM-RL-XII_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_D-206_TrG.pdf). [Zugriff am: 14.11.2018]
55. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03\\_AM-RL-XII\\_Emtricitabin\\_Tenofoviralfenamid\\_D-228\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralfenamid_D-228_TrG.pdf). [Zugriff am: 14.11.2018]

56. Merck Sharp & Dohme Corp. Studienbericht MK-1439-018 (Woche 48): A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) 100 mg Once Daily Versus Darunavir 800 mg Once Daily Plus Ritonavir 100 mg Once Daily, Each in Combination with TRUVADA™ or EPZICOM™/ KIVEXA™, in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. 2017.
57. Merck Sharp & Dohme Corp. Studienbericht MK-1439A-021 (Woche 48): A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA™ Once-Daily in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. 2017.
58. 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;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

|                        |                                                                                                                                                            |                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                                                                                                                                                     |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                       |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 08.12.2010                                                                                                                                                 |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1980 to 2010 week 50                                                                                                                                       |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                        | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Meglitinide/                                                                                                                                               | 848             |
| 2                      | Nateglinide/                                                                                                                                               | 1686            |
| 3                      | Repaglinide/                                                                                                                                               | 2118            |
| 4                      | (glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.                                                                                              | 1069            |
| 5                      | (starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.                                                                                                       | 32              |
| 6                      | (105816-04-4 or 135062-02-1).rn.                                                                                                                           | 2854            |
| 7                      | or/1-6                                                                                                                                                     | 3467            |
| 8                      | Diabetes mellitus/                                                                                                                                         | 224164          |
| 9                      | Non Insulin dependent Diabetes mellitus/                                                                                                                   | 91081           |
| 10                     | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.                                                                                                                          | 379777          |
| 11                     | or/8-10                                                                                                                                                    | 454517          |
| 12                     | (random* or double-blind*).tw.                                                                                                                             | 650136          |
| 13                     | placebo*.mp.                                                                                                                                               | 243550          |
| 14                     | or/12-13                                                                                                                                                   | 773621          |
| 15                     | and/7,11,14                                                                                                                                                | 719             |

<sup>22</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.



**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten**

|                        |                                                                                                                                            |                 |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Embase Classic+Embase                                                                                                                      |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                       |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                                 |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1947 bis 16. Oktober 2018                                                                                                                  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-<br>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (58). |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                        | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp doravirin/                                                                                                                             | 73              |
| 2                      | (doravirin* or MK-1439* or MK1439*).mp.                                                                                                    | 79              |
| 3                      | 1338225-97-0.mp.                                                                                                                           | 0               |
| 4                      | 1 or 2 or 3                                                                                                                                | 79              |
| 5                      | (random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.                                                                                             | 1603581         |
| 6                      | 4 and 5                                                                                                                                    | 15              |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily                                                                                                                                                                                 |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                                                                                                                                   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                                                                                                                                                             |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis 16. Oktober 2018                                                                                                                                                                                                                                              |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-<br>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (58).<br>Der Filter wurde leicht modifiziert, damit sowohl die englische als auch amerikanische Schreibweise berücksichtigt wird. |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | (doravirin* or MK-1439* or MK1439*).mp.                                                                                                                                                                                                                                | 42              |
| 2                      | 1338225-97-0.mp. or 1338225-97-0.rn.                                                                                                                                                                                                                                   | 0               |
| 3                      | 1 or 2                                                                                                                                                                                                                                                                 | 42              |
| 4                      | (randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.                                                                                                                                                                                                         | 845643          |
| 5                      | 3 and 4                                                                                                                                                                                                                                                                | 9               |

|                        |                                                              |                 |
|------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                         |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | Bis September 2018                                           |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Kein Suchfilter verwendet                                    |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                          | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | (doravirin* or MK-1439* or MK1439*).mp.                      | 23              |
| 2                      | 1338225-97-0.mp.                                             | 0               |
| 3                      | 1 or 2                                                       | 23              |

### Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten

|                        |                                                                                                                                            |                 |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Embase Classic+Embase                                                                                                                      |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                       |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                                 |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1947 bis 16. Oktober 2018                                                                                                                  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-<br>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (58). |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                        | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp doravirin/                                                                                                                             | 73              |
| 2                      | (doravirin* or MK-1439* or MK1439*).mp.                                                                                                    | 79              |
| 3                      | 1338225-97-0.mp.                                                                                                                           | 0               |
| 4                      | 1 or 2 or 3                                                                                                                                | 79              |
| 5                      | (random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.                                                                                             | 1603581         |
| 6                      | 4 and 5                                                                                                                                    | 15              |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily                                                                                                                                                                                    |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                                                                                                                                      |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis 16. Oktober 2018                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-<br>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (58).<br>Der Filter wurde leicht modifiziert, damit sowohl die englische als auch<br>amerikanische Schreibweise berücksichtigt wird. |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | (doravirin* or MK-1439* or MK1439*).mp.                                                                                                                                                                                                                                   | 42              |
| 2                      | 1338225-97-0.mp. or 1338225-97-0.mn.                                                                                                                                                                                                                                      | 0               |
| 3                      | 1 or 2                                                                                                                                                                                                                                                                    | 42              |
| 4                      | (randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.                                                                                                                                                                                                            | 845643          |
| 5                      | 3 and 4                                                                                                                                                                                                                                                                   | 9               |

|                        |                                                              |                 |
|------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                         |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | Bis September 2018                                           |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Kein Suchfilter verwendet                                    |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                          | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | (doravirin* or MK-1439* or MK1439*).mp.                      | 23              |
| 2                      | 1338225-97-0.mp.                                             | 0               |
| 3                      | 1 or 2                                                       | 23              |

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche****Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel:**

|                        |                                                                                                                                            |                 |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Embase Classic+Embase                                                                                                                      |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                       |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                                 |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1947 bis 16. Oktober 2018                                                                                                                  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-<br>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (58). |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                        | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp doravirin/                                                                                                                             | 73              |
| 2                      | (doravirin* or MK-1439* or MK1439*).mp.                                                                                                    | 79              |
| 3                      | 1338225-97-0.mp.                                                                                                                           | 0               |
| 4                      | 1 or 2 or 3                                                                                                                                | 79              |
| 5                      | (random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.                                                                                             | 1603581         |
| 6                      | 4 and 5                                                                                                                                    | 15              |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily                                                                                                                                                                                 |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                                                                                                                                   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                                                                                                                                                             |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis 16. Oktober 2018                                                                                                                                                                                                                                              |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-<br>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (58).<br>Der Filter wurde leicht modifiziert, damit sowohl die englische als auch amerikanische Schreibweise berücksichtigt wird. |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | (doravirin* or MK-1439* or MK1439*).mp.                                                                                                                                                                                                                                | 42              |
| 2                      | 1338225-97-0.mp. or 1338225-97-0.rn.                                                                                                                                                                                                                                   | 0               |
| 3                      | 1 or 2                                                                                                                                                                                                                                                                 | 42              |
| 4                      | (randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.                                                                                                                                                                                                         | 845643          |
| 5                      | 3 and 4                                                                                                                                                                                                                                                                | 9               |

|                        |                                                              |                 |
|------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                         |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | Bis September 2018                                           |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Kein Suchfilter verwendet                                    |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                          | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | (doravirin* or MK-1439* or MK1439*).mp.                      | 23              |
| 2                      | 1338225-97-0.mp.                                             | 0               |
| 3                      | 1 or 2                                                       | 23              |

**Suche nach der zVT Dolutegravir:**

|                        |                                                                                                                                            |                 |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Embase Classic+Embase                                                                                                                      |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                       |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                                 |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1947 bis 16. Oktober 2018                                                                                                                  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-<br>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (58). |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                        | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp dolutegravir/                                                                                                                          | 1615            |
| 2                      | (dolutegravir* or tivica* or triumeq* or GSK1349572* or GSK-1349572* or DTG*).mp.                                                          | 3804            |
| 3                      | 1051375-16-6.mp.                                                                                                                           | 0               |
| 4                      | 1 or 2 or 3                                                                                                                                | 3804            |
| 5                      | (random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.                                                                                             | 1603581         |
| 6                      | 4 and 5                                                                                                                                    | 318             |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                 |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily                                                                                                                                                                             |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                                                                                                                                                         |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis 16. Oktober 2018                                                                                                                                                                                                                                          |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (58).<br>Der Filter wurde leicht modifiziert, damit sowohl die englische als auch amerikanische Schreibweise berücksichtigt wird. |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | (dolutegravir* or tivicay* or triumeq* or GSK1349572* or GSK-1349572* or DTG*).mp.                                                                                                                                                                                 | 2161            |
| 2                      | 1051375-16-6.mp. or 1051375-16-6.rn.                                                                                                                                                                                                                               | 1               |
| 3                      | 1 or 2                                                                                                                                                                                                                                                             | 2161            |
| 4                      | (randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.                                                                                                                                                                                                     | 845643          |
| 5                      | 3 and 4                                                                                                                                                                                                                                                            | 127             |

|                        |                                                                                    |                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials                       |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                               |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                         |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | Bis September 2018                                                                 |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Kein Suchfilter verwendet                                                          |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | (dolutegravir* or tivicay* or triumeq* or GSK1349572* or GSK-1349572* or DTG*).mp. | 291             |
| 2                      | 1051375-16-6.mp.                                                                   | 0               |
| 3                      | 1 or 2                                                                             | 291             |

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten**

|                        |                                                                                                                   |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | clinicaltrials.gov                                                                                                |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                        |
| <b>Suchstrategie</b>   | All Studies [Recruitment]<br>AND<br>doravirine OR MK-1439 OR MK1439 OR MK 1439 [Intervention]                     |
| <b>Treffer</b>         | 13                                                                                                                |

|                        |                                                                                                                               |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | EU Clinical Trials Register                                                                                                   |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                    |
| <b>Suchstrategie</b>   | doravirine OR MK-1439 OR MK1439 OR “MK 1439” OR 1338225-97-0                                                                  |
| <b>Treffer</b>         | 9                                                                                                                             |

|                        |                                                                                                                                                                                            |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | WHO ICTRP                                                                                                                                                                                  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>                                                                                    |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                                                                                 |
| <b>Suchstrategie</b>   | <u>Einzelne Suchanfragen in der Basic search:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Doravirine</li><li>• MK-1439</li><li>• MK1439</li><li>• MK 1439</li><li>• 1338225-97-0</li></ul> |
| <b>Treffer</b>         | 41 (mit 25 Duplikaten)                                                                                                                                                                     |



|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>                                                                                                                                        |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Suchstrategie</b>   | ?Doravirine? [Textfelder]<br>ODER<br>?Doravirine? [Active substance]<br>ODER<br>?MK-1439? [Textfelder]<br>ODER<br>?MK-1439? [Active substance]<br>ODER<br>?MK1439? [Textfelder]<br>ODER<br>?MK1439? [Active substance]<br>ODER<br>?MK 1439? [Textfelder]<br>ODER<br>?MK 1439? [Active substance] |
| <b>Treffer</b>         | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten**

|                        |                                                                                                                   |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | clinicaltrials.gov                                                                                                |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                        |
| <b>Suchstrategie</b>   | All Studies [Recruitment]<br>AND<br>doravirine OR MK-1439 OR MK1439 OR MK 1439 [Intervention]                     |
| <b>Treffer</b>         | 13                                                                                                                |

|                        |                                                                                                                               |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | EU Clinical Trials Register                                                                                                   |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                    |
| <b>Suchstrategie</b>   | doravirine OR MK-1439 OR MK1439 OR “MK 1439” OR 1338225-97-0                                                                  |
| <b>Treffer</b>         | 9                                                                                                                             |

|                        |                                                                                                                                                                                            |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | WHO ICTRP                                                                                                                                                                                  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>                                                                                    |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                                                                                 |
| <b>Suchstrategie</b>   | <u>Einzelne Suchanfragen in der Basic search:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Doravirine</li><li>• MK-1439</li><li>• MK1439</li><li>• MK 1439</li><li>• 1338225-97-0</li></ul> |
| <b>Treffer</b>         | 41 (mit 25 Duplikaten)                                                                                                                                                                     |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>                                                                                                                                        |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Suchstrategie</b>   | ?Doravirine? [Textfelder]<br>ODER<br>?Doravirine? [Active substance]<br>ODER<br>?MK-1439? [Textfelder]<br>ODER<br>?MK-1439? [Active substance]<br>ODER<br>?MK1439? [Textfelder]<br>ODER<br>?MK1439? [Active substance]<br>ODER<br>?MK 1439? [Textfelder]<br>ODER<br>?MK 1439? [Active substance] |
| <b>Treffer</b>         | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche****Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel:**

|                        |                                                                                                                   |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | clinicaltrials.gov                                                                                                |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                        |
| <b>Suchstrategie</b>   | All Studies [Recruitment]<br>AND<br>doravirine OR MK-1439 OR MK1439 OR MK 1439 [Intervention]                     |
| <b>Treffer</b>         | 13                                                                                                                |

|                        |                                                                                                                               |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | EU Clinical Trials Register                                                                                                   |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                    |
| <b>Suchstrategie</b>   | doravirine OR MK-1439 OR MK1439 OR “MK 1439” OR 1338225-97-0                                                                  |
| <b>Treffer</b>         | 9                                                                                                                             |

|                        |                                                                                                                                                                                            |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | WHO ICTRP                                                                                                                                                                                  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>                                                                                    |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                                                                                 |
| <b>Suchstrategie</b>   | <u>Einzelne Suchanfragen in der Basic search:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Doravirine</li><li>• MK-1439</li><li>• MK1439</li><li>• MK 1439</li><li>• 1338225-97-0</li></ul> |
| <b>Treffer</b>         | 41 (mit 25 Duplikaten)                                                                                                                                                                     |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>                                                                                                                                        |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Suchstrategie</b>   | ?Doravirine? [Textfelder]<br>ODER<br>?Doravirine? [Active substance]<br>ODER<br>?MK-1439? [Textfelder]<br>ODER<br>?MK-1439? [Active substance]<br>ODER<br>?MK1439? [Textfelder]<br>ODER<br>?MK1439? [Active substance]<br>ODER<br>?MK 1439? [Textfelder]<br>ODER<br>?MK 1439? [Active substance] |
| <b>Treffer</b>         | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

**Suche nach der zVT Dolutegravir:**

|                        |                                                                                                                       |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | clinicaltrials.gov                                                                                                    |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>     |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                            |
| <b>Suchstrategie</b>   | All Studies [Recruitment]<br>AND<br>dolutegravir OR GSK1349572 OR GSK-1349572 OR GSK<br>1349572 OR DTG [Intervention] |
| <b>Treffer</b>         | 196                                                                                                                   |

|                        |                                                                                                                               |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | EU Clinical Trials Register                                                                                                   |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                    |
| <b>Suchstrategie</b>   | dolutegravir OR GSK1349572 OR GSK-1349572 OR “GSK 1349572” OR DTG OR 1051375-16-6                                             |
| <b>Treffer</b>         | 59                                                                                                                            |

|                        |                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | WHO ICTRP                                                                                                                                                                                                |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>                                                                                                  |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                                                                                               |
| <b>Suchstrategie</b>   | <u>Einzelne Suchanfragen in der Basic search:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dolutegravir</li><li>• GSK1349572</li><li>• GSK-1349572</li><li>• GSK 1349572</li><li>• 1051375-16-6</li></ul> |
| <b>Treffer</b>         | 233 (mit 25 Duplikaten)                                                                                                                                                                                  |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>                                                                                                                                                                    |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.10.2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Suchstrategie</b>   | ?Dolutegravir? [Textfelder]<br>ODER<br>?Dolutegravir? [Active substance]<br>ODER<br>?GSK-1349572? [Textfelder]<br>ODER<br>?GSK-1349572? [Active substance]<br>ODER<br>?GSK1349572? [Textfelder]<br>ODER<br>?GSK1349572? [Active substance]<br>ODER<br>?GSK 1349572? [Textfelder]<br>ODER<br>?GSK 1349572? [Active substance] |
| <b>Treffer</b>         | 18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

**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

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-133: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT Dolutegravir in antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

| # | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund                   |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 1 | Blanco, J. R.; Alejos, B. Moreno, S.. 2018. Impact of dolutegravir and efavirenz on immune recovery markers: results from a randomized clinical trial. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> , 24(8): 900-907                                                                                                   | Kein patientenrelevanter Endpunkt |
| 2 | Tebas, P.; Kumar, P.; Hicks, C.; Granier, C.; Wynne, B.; Min, S. Pappa, K.. 2015. Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir R abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naïve adults over 144 weeks. <i>Aids</i> , 29(18): 2459-2464 | Kein patientenrelevanter Endpunkt |

#### 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

##### Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

| Nr.                       | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund               |
|---------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Clinicaltrials.gov</b> |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                               |
| (1)                       | NCT01466985 | A Study of Doravirine (MK-1439) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Participants (MK-1439-005). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466985</a>                                                                                                                                  | Studiendauer zu kurz          |
| (2)                       | NCT01632345 | A Dose-Ranging Study to Compare Doravirine (MK-1439) Plus TRUVADA® Versus Efavirenz Plus TRUVADA® in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Participants (MK-1439-007). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632345</a>                                                                       | Andere Vergleichsintervention |
| (3)                       | NCT02089659 | A Study to Investigate the Influence of Hepatic Insufficiency on the Pharmacokinetics of Doravirine (MK-1439) (MK-1439-019). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089659">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089659</a>                                                                                                                         | Andere Patientenpopulation    |
| (4)                       | NCT02275780 | Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) in Participants With Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) (MK-1439-018). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275780</a>                                                                                                                               | Andere Vergleichsintervention |
| (5)                       | NCT02397096 | Safety and Efficacy of a Switch to MK-1439A in Human Immunodeficiency Virus (HIV-1)-Infected Participants Virologically Suppressed on an Anti-retroviral Regimen in Combination With Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (MK-1439A-024). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397096</a> | Studiendauer zu kurz          |
| (6)                       | NCT02403674 | Comparison of MK-1439A and ATRIPLA™ in Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Participants (MK-1439A-021). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403674">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403674</a>                                                                                                             | Andere Vergleichsintervention |

| Nr.           | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund               |
|---------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (7)           | NCT02549040    | Bioavailability of MK-1439 Experimental Nano Formulations in Healthy Adults (MK-1439-046). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549040</a>                                                                                                                                                                                                                           | Andere Patientenpopulation    |
| (8)           | NCT02629822    | Safety and Efficacy of MK-1439A in Participants Infected With Treatment-Naïve Human Immunodeficiency Virus (HIV) -1 With Transmitted Resistance (MK-1439A-030). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629822</a>                                                                                                                                                      | Keine RCT                     |
| (9)           | NCT02641067    | A Study Evaluating the Pharmacokinetics of Doravirine in Participants With Severe Renal Impairment (MK-1439-051). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641067</a>                                                                                                                                                                                                    | Andere Patientenpopulation    |
| (10)          | NCT02652260    | Effects of Switching From ATRIPLA <sup>TM</sup> (Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine) to MK-1439A (Doravirine, Tenofovir, Lamivudine) in Virologically-Suppressed Participants (MK-1439A-028). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652260</a>                                                                                                                       | Andere Vergleichsintervention |
| (11)          | NCT02715700    | A Study to Evaluate the Effects of Multiple Doses of MK-1439 (Doravirine) on Pharmacokinetics of Methadone in Participants Requiring Methadone Maintenance Therapy (MK-1439-045). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715700">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715700</a>                                                                                                                                    | Studiendauer zu kurz          |
| (12)          | NCT03272347    | MK-8591 With Doravirine and Lamivudine in Participants Infected With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (MK-8591-011). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272347">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272347</a>                                                                                                                                                                                              | Andere Vergleichsintervention |
| (13)          | NCT03332095    | Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-Infected Children and Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095</a>                                                                                                                     | Andere Patientenpopulation    |
| <b>EU-CTR</b> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                               |
| (14)          | 2012-001573-93 | Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Part, Dose Ranging Study to Compare the Safety, and Antiretroviral Activity of MK-1439 Plus TRUVADA <sup>TM</sup> Versus Efavirenz Plus TRUVADA <sup>TM</sup> in Antiretroviral Trea... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001573-93">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001573-93</a> | Andere Vergleichsintervention |

| Nr.  | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund               |
|------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (15) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001127-69">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001127-69</a>  | Andere Vergleichsintervention |
| (16) | 2014-003382-17 | A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA™ Once-Daily in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003382-17/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003382-17/DE</a>                | Andere Vergleichsintervention |
| (17) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005550-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005550-18</a> | Studiendauer zu kurz          |
| (18) | 2015-003616-20 | A Phase IIa Multicenter, Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects with Selected Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhi.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003616-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003616-20</a> | Keine RCT                     |
| (19) | 2015-003617-18 | Phase IIb, Double-Blinded, Multicenter, Randomized Study to Assess the Effect on Central Nervous System (CNS) Toxicity of Switching from ATRIPLA™ (Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine) to MK-1439A .... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003617-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003617-18</a>  | Andere Vergleichsintervention |
| (20) | 2016-004656-30 | A Study of the Comparative Bioavailability of Two Second-Generation Investigational Pediatric Oral Granule Formulations of MK-1439 Compared to the Adult Formulation. Additional PIP decision nu.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004656-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004656-30</a>      | Andere Patientenpopulation    |
| (21) | 2016-004728-48 | A Study to Evaluate the Comparative Bioavailability of the Investigational Oral Pediatric Minitablet Formulation of MK-1439 Compared to the Adult Formulation of MK-1439 in Healthy Adult Subjects. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004728-48">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004728-48</a>       | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.          | Studien-ID                         | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund               |
|--------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (22)         | 2017-001518-27                     | Phase I/II Study of the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-infected Children and Adolescen.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001518-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001518-27</a> | Andere Patientenpopulation    |
| <b>ICTRP</b> |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                               |
| (23)         | EUCTR2015-003616-20-GB             | MK-1439A in treatment-naïve HIV-1 infected subjects with NNRTI transmitted resistance. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003616-20-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003616-20-GB</a>                                                                                                                                                      | Keine RCT                     |
| (24)         | EUCTR2015-003617-18-GB             | Assess the effect of switching HIV-1 infected subjects with CNS toxicity (= Grade 2) from ATRIPLA™ or its complements to MK-1439A. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003617-18-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003617-18-GB</a>                                                                                                          | Andere Vergleichsintervention |
| (25)         | EUCTR2016-004656-30-Outside-EU/EEA | A Study of the Comparative Bioavailability of Two Second-Generation Investigational Pediatric Oral Granule Formulations of MK-1439 Compared to the Adult Formulation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004656-30-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004656-30-Outside-EU/EEA</a>                                               | Andere Patientenpopulation    |
| (26)         | EUCTR2016-004728-48-Outside-EU/EEA | Pediatric Formulation Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004728-48-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004728-48-Outside-EU/EEA</a>                                                                                                                                                                                        | Andere Patientenpopulation    |
| (27)         | NCT01466985                        | A Study of Doravirine (MK-1439) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Participants (MK-1439-005). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01466985">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01466985</a>                                                                                                                                               | Studiendauer zu kurz          |
| (28)         | NCT01632345                        | A Dose-Ranging Study to Compare Doravirine (MK-1439) Plus TRUVADA® Versus Efavirenz Plus TRUVADA® in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Participants (MK-1439-007). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632345">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632345</a>                                                                                    | Andere Vergleichsintervention |
| (29)         | NCT02089659                        | A Study to Investigate the Influence of Hepatic Insufficiency on the Pharmacokinetics of Doravirine (MK-1439) (MK-1439-019). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089659">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089659</a>                                                                                                                                      | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.  | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund               |
|------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (30) | NCT02275780 | Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) in Participants With Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) (MK-1439-018). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275780">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275780</a>                                                                           | Andere Vergleichsintervention |
| (31) | NCT02549040 | Bioavailability of MK-1439 Experimental Nano Formulations in Healthy Adults (MK-1439-046). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02549040">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02549040</a>                                                                                                       | Andere Patientenpopulation    |
| (32) | NCT02641067 | A Study Evaluating the Pharmacokinetics of Doravirine in Participants With Severe Renal Impairment (MK-1439-051). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02641067">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02641067</a>                                                                                | Studiendauer zu kurz          |
| (33) | NCT02652260 | Effects of Switching From ATRIPLA <sup>TM</sup> (Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine) to MK-1439A (Doravirine, Tenofovir, Lamivudine) in Virologically-Suppressed Participants (MK-1439A-028). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652260">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652260</a>   | Andere Vergleichsintervention |
| (34) | NCT02715700 | A Study to Evaluate the Effects of Multiple Doses of MK-1439 (Doravirine) on Pharmacokinetics of Methadone in Participants Requiring Methadone Maintenance Therapy (MK-1439-045). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02715700">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02715700</a>                | Andere Patientenpopulation    |
| (35) | NCT03272347 | MK-8591 With Doravirine and Lamivudine in Participants Infected With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (MK-8591-011). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272347">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272347</a>                                                                          | Andere Vergleichsintervention |
| (36) | NCT03332095 | Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-Infected Children and Adolescents. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332095">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332095</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (37) | PER-022-15  | MK-1439A VERSUS ATRIPLA <sup>TM</sup> IN TREATMENT-NAÏVE HIV-INFECTED SUBJECTS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-022-15">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-022-15</a>                                                                                                                    | Andere Vergleichsintervention |

| Nr.                  | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ausschlussgrund               |
|----------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (38)                 | PER-031-15     | SWITCH TO MK-1439A FROM A RITONAVIR-BOOSTED PI-CONTAINING REGIMEN IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-031-15">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-031-15</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Studiendauer zu kurz          |
| <b>PharmNet.Bund</b> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                               |
| (39)                 | 2012-001573-93 | Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Part, Dose Ranging Study to Compare the Safety, and Antiretroviral Activity of MK-1439 Plus TRUVADA(TM) Versus Efavirenz Plus TRUVADA(TM) in Antiretroviral Treatment-Naïve, HIV-1 Infected Patients. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=13&amp;docId=4&amp;_changebranch=true">https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=13&amp;docId=4&amp;_changebranch=true</a>                                                                                                              | Andere Vergleichsintervention |
| (40)                 | 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 Once Daily plus Ritonavir 100 mg Once Daily, Each in Combination with TRUVADA(TM) or EPZICOM(TM)/KIVEXA(TM), in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=13&amp;docId=3&amp;_changebranch=true">https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=13&amp;docId=3&amp;_changebranch=true</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (41)                 | 2014-003382-17 | A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA(TM) Once-Daily in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=13&amp;docId=2&amp;_changebranch=true">https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=13&amp;docId=2&amp;_changebranch=true</a>                                                                                                                         | Andere Vergleichsintervention |
| (42)                 | 2014-005550-18 | A Phase III Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate a Switch to MK-1439A in HIV-1-Infected Subjects Virologically Suppressed on a Regimen of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs). SUBTITLE: Amendment to Include Switches From Additional Antiretroviral Regimens.. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>                                                                                                                  | Studiendauer zu kurz          |

### Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten

| Nr.                       | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund               |
|---------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Clinicaltrials.gov</b> |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                               |
| (1)                       | NCT01466985 | A Study of Doravirine (MK-1439) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Participants (MK-1439-005). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466985</a>                                                                                                                                  | Studiendauer zu kurz          |
| (2)                       | NCT01632345 | A Dose-Ranging Study to Compare Doravirine (MK-1439) Plus TRUVADA® Versus Efavirenz Plus TRUVADA® in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Participants (MK-1439-007). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632345</a>                                                                       | Andere Vergleichsintervention |
| (3)                       | NCT02089659 | A Study to Investigate the Influence of Hepatic Insufficiency on the Pharmacokinetics of Doravirine (MK-1439) (MK-1439-019). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089659">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089659</a>                                                                                                                         | Andere Patientenpopulation    |
| (4)                       | NCT02275780 | Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) in Participants With Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) (MK-1439-018). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275780</a>                                                                                                                               | Andere Vergleichsintervention |
| (5)                       | NCT02397096 | Safety and Efficacy of a Switch to MK-1439A in Human Immunodeficiency Virus (HIV-1)-Infected Participants Virologically Suppressed on an Anti-retroviral Regimen in Combination With Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (MK-1439A-024). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397096</a> | Studiendauer zu kurz          |
| (6)                       | NCT02403674 | Comparison of MK-1439A and ATRIPLA™ in Treatment-Naïve Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Participants (MK-1439A-021). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403674">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403674</a>                                                                                                             | Andere Vergleichsintervention |
| (7)                       | NCT02549040 | Bioavailability of MK-1439 Experimental Nano Formulations in Healthy Adults (MK-1439-046). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549040</a>                                                                                                                                                           | Andere Patientenpopulation    |
| (8)                       | NCT02629822 | Safety and Efficacy of MK-1439A in Participants Infected With Treatment-Naïve Human Immunodeficiency Virus (HIV) -1 With Transmitted Resistance (MK-1439A-030). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629822</a>                                                                                      | Keine RCT                     |

| Nr.           | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund               |
|---------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (9)           | NCT02641067    | A Study Evaluating the Pharmacokinetics of Doravirine in Participants With Severe Renal Impairment (MK-1439-051). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641067</a>                                                                                                                                                                                                    | Andere Patientenpopulation    |
| (10)          | NCT02652260    | Effects of Switching From ATRIPLA <sup>TM</sup> (Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine) to MK-1439A (Doravirine, Tenofovir, Lamivudine) in Virologically-Suppressed Participants (MK-1439A-028). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652260</a>                                                                                                                       | Andere Vergleichsintervention |
| (11)          | NCT02715700    | A Study to Evaluate the Effects of Multiple Doses of MK-1439 (Doravirine) on Pharmacokinetics of Methadone in Participants Requiring Methadone Maintenance Therapy (MK-1439-045). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715700">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715700</a>                                                                                                                                    | Studiendauer zu kurz          |
| (12)          | NCT03272347    | MK-8591 With Doravirine and Lamivudine in Participants Infected With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (MK-8591-011). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272347">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272347</a>                                                                                                                                                                                              | Andere Vergleichsintervention |
| (13)          | NCT03332095    | Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-Infected Children and Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095</a>                                                                                                                     | Andere Patientenpopulation    |
| <b>EU-CTR</b> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                               |
| (14)          | 2012-001573-93 | Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Part, Dose Ranging Study to Compare the Safety, and Antiretroviral Activity of MK-1439 Plus TRUVADA <sup>TM</sup> Versus Efavirenz Plus TRUVADA <sup>TM</sup> in Antiretroviral Trea... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001573-93">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001573-93</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (15)          | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001127-69">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001127-69</a>                         | Andere Vergleichsintervention |



| Nr.  | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund               |
|------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (16) | 2014-003382-17 | A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA™ Once-Daily in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003382-17/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003382-17/DE</a>                | Andere Vergleichsintervention |
| (17) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005550-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005550-18</a> | Studiendauer zu kurz          |
| (18) | 2015-003616-20 | A Phase IIa Multicenter, Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects with Selected Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhi.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003616-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003616-20</a> | Keine RCT                     |
| (19) | 2015-003617-18 | Phase IIb, Double-Blinded, Multicenter, Randomized Study to Assess the Effect on Central Nervous System (CNS) Toxicity of Switching from ATRIPLA™ (Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine) to MK-1439A .... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003617-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003617-18</a>  | Andere Vergleichsintervention |
| (20) | 2016-004656-30 | A Study of the Comparative Bioavailability of Two Second-Generation Investigational Pediatric Oral Granule Formulations of MK-1439 Compared to the Adult Formulation. Additional PIP decision nu.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004656-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004656-30</a>      | Andere Patientenpopulation    |
| (21) | 2016-004728-48 | A Study to Evaluate the Comparative Bioavailability of the Investigational Oral Pediatric Minitablet Formulation of MK-1439 Compared to the Adult Formulation of MK-1439 in Healthy Adult Subjects. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004728-48">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004728-48</a>       | Andere Patientenpopulation    |
| (22) | 2017-001518-27 | Phase I/II Study of the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-infected Children and Adolescen.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001518-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001518-27</a> | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.          | Studien-ID                         | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ausschlussgrund               |
|--------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>ICTRP</b> |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                               |
| (23)         | EUCTR2015-003616-20-GB             | MK-1439A in treatment-naïve HIV-1 infected subjects with NNRTI transmitted resistance. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003616-20-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003616-20-GB</a>                                                                                                        | Keine RCT                     |
| (24)         | EUCTR2015-003617-18-GB             | Assess the effect of switching HIV-1 infected subjects with CNS toxicity (= Grade 2) from ATRIPLA™ or its complements to MK-1439A. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003617-18-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003617-18-GB</a>                                                            | Andere Vergleichsintervention |
| (25)         | EUCTR2016-004656-30-Outside-EU/EEA | A Study of the Comparative Bioavailability of Two Second-Generation Investigational Pediatric Oral Granule Formulations of MK-1439 Compared to the Adult Formulation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004656-30-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004656-30-Outside-EU/EEA</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (26)         | EUCTR2016-004728-48-Outside-EU/EEA | Pediatric Formulation Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004728-48-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004728-48-Outside-EU/EEA</a>                                                                                                                                          | Andere Patientenpopulation    |
| (27)         | NCT01466985                        | A Study of Doravirine (MK-1439) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Participants (MK-1439-005). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01466985">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01466985</a>                                                                                                 | Studiendauer zu kurz          |
| (28)         | NCT01632345                        | A Dose-Ranging Study to Compare Doravirine (MK-1439) Plus TRUVADA® Versus Efavirenz Plus TRUVADA® in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Participants (MK-1439-007). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632345">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632345</a>                                      | Andere Vergleichsintervention |
| (29)         | NCT02089659                        | A Study to Investigate the Influence of Hepatic Insufficiency on the Pharmacokinetics of Doravirine (MK-1439) (MK-1439-019). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089659">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089659</a>                                                                                        | Andere Patientenpopulation    |
| (30)         | NCT02275780                        | Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) in Participants With Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) (MK-1439-018). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275780">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275780</a>                                                                                              | Andere Vergleichsintervention |

| Nr.  | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund               |
|------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (31) | NCT02549040 | Bioavailability of MK-1439 Experimental Nano Formulations in Healthy Adults (MK-1439-046). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02549040">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02549040</a>                                                                                                       | Andere Patientenpopulation    |
| (32) | NCT02641067 | A Study Evaluating the Pharmacokinetics of Doravirine in Participants With Severe Renal Impairment (MK-1439-051). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02641067">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02641067</a>                                                                                | Studiendauer zu kurz          |
| (33) | NCT02652260 | Effects of Switching From ATRIPLA <sup>TM</sup> (Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine) to MK-1439A (Doravirine, Tenofovir, Lamivudine) in Virologically-Suppressed Participants (MK-1439A-028). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652260">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652260</a>   | Andere Vergleichsintervention |
| (34) | NCT02715700 | A Study to Evaluate the Effects of Multiple Doses of MK-1439 (Doravirine) on Pharmacokinetics of Methadone in Participants Requiring Methadone Maintenance Therapy (MK-1439-045). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02715700">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02715700</a>                | Andere Patientenpopulation    |
| (35) | NCT03272347 | MK-8591 With Doravirine and Lamivudine in Participants Infected With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (MK-8591-011). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272347">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272347</a>                                                                          | Andere Vergleichsintervention |
| (36) | NCT03332095 | Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-Infected Children and Adolescents. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332095">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332095</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (37) | PER-022-15  | MK-1439A VERSUS ATRIPLA <sup>TM</sup> IN TREATMENT-NAÏVE HIV-INFECTED SUBJECTS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-022-15">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-022-15</a>                                                                                                                    | Andere Vergleichsintervention |
| (38) | PER-031-15  | SWITCH TO MK-1439A FROM A RITONAVIR-BOOSTED PI-CONTAINING REGIMEN IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-031-15">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-031-15</a>                                                                                                      | Studiendauer zu kurz          |

| Nr.                  | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ausschlussgrund               |
|----------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>PharmNet.Bund</b> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                               |
| (39)                 | 2012-001573-93 | Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Part, Dose Ranging Study to Compare the Safety, and Antiretroviral Activity of MK-1439 Plus TRUVADA(TM) Versus Efavirenz Plus TRUVADA(TM) in Antiretroviral Treatment-Naïve, HIV-1 Infected Patients. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=13&amp;docId=4&amp;_changebranch=true">https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=13&amp;docId=4&amp;_changebranch=true</a>                                                                                                              | Andere Vergleichsintervention |
| (40)                 | 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 Once Daily plus Ritonavir 100 mg Once Daily, Each in Combination with TRUVADA(TM) or EPZICOM(TM)/KIVEXA(TM), in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=13&amp;docId=3&amp;_changebranch=true">https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=13&amp;docId=3&amp;_changebranch=true</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (41)                 | 2014-003382-17 | A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA(TM) Once-Daily in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=13&amp;docId=2&amp;_changebranch=true">https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=13&amp;docId=2&amp;_changebranch=true</a>                                                                                                                         | Andere Vergleichsintervention |
| (42)                 | 2014-005550-18 | A Phase III Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate a Switch to MK-1439A in HIV-1-Infected Subjects Virologically Suppressed on a Regimen of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs). SUBTITLE: Amendment to Include Switches From Additional Antiretroviral Regimens.. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>                                                                                                                  | Studiendauer zu kurz          |

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche****Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten**

| Nr.                       | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund            |
|---------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Clinicaltrials.gov</b> |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |
| (1)                       | NCT01466985 | A Study of Doravirine (MK-1439) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Participants (MK-1439-005). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466985</a>                                                                                                                                  | Studiendauer zu kurz       |
| (2)                       | NCT02089659 | A Study to Investigate the Influence of Hepatic Insufficiency on the Pharmacokinetics of Doravirine (MK-1439) (MK-1439-019). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089659">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089659</a>                                                                                                                         | Andere Patientenpopulation |
| (3)                       | NCT02397096 | Safety and Efficacy of a Switch to MK-1439A in Human Immunodeficiency Virus (HIV-1)-Infected Participants Virologically Suppressed on an Anti-retroviral Regimen in Combination With Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (MK-1439A-024). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397096</a> | Studiendauer zu kurz       |
| (4)                       | NCT02549040 | Bioavailability of MK-1439 Experimental Nano Formulations in Healthy Adults (MK-1439-046). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549040</a>                                                                                                                                                           | Andere Patientenpopulation |
| (5)                       | NCT02629822 | Safety and Efficacy of MK-1439A in Participants Infected With Treatment-Naïve Human Immunodeficiency Virus (HIV) -1 With Transmitted Resistance (MK-1439A-030). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629822</a>                                                                                      | Keine RCT                  |
| (6)                       | NCT02641067 | A Study Evaluating the Pharmacokinetics of Doravirine in Participants With Severe Renal Impairment (MK-1439-051). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641067</a>                                                                                                                                    | Andere Patientenpopulation |
| (7)                       | NCT02652260 | Effects of Switching From ATRIPLA <sup>TM</sup> (Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine) to MK-1439A (Doravirine, Tenofovir, Lamivudine) in Virologically-Suppressed Participants (MK-1439A-028). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652260</a>                                                       | Andere Patientenpopulation |
| (8)                       | NCT02715700 | A Study to Evaluate the Effects of Multiple Doses of MK-1439 (Doravirine) on Pharmacokinetics of Methadone in Participants Requiring Methadone Maintenance Therapy (MK-1439-045). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715700">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715700</a>                                                                    | Studiendauer zu kurz       |

| Nr.           | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund            |
|---------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (9)           | NCT03272347    | MK-8591 With Doravirine and Lamivudine in Participants Infected With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (MK-8591-011). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272347">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272347</a>                                                                                                                                                                       | Anderer Publikationstyp    |
| (10)          | NCT03332095    | Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-Infected Children and Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095</a>                                                                                              | Andere Patientenpopulation |
| <b>EU-CTR</b> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |
| (11)          | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005550-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005550-18</a> | Studiendauer zu kurz       |
| (12)          | 2015-003616-20 | A Phase IIa Multicenter, Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects with Selected Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhi.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003616-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003616-20</a> | Keine RCT                  |
| (13)          | 2015-003617-18 | Phase IIb, Double-Blinded, Multicenter, Randomized Study to Assess the Effect on Central Nervous System (CNS) Toxicity of Switching from ATRIPLA™ (Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine) to MK-1439A .... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003617-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003617-18</a>  | Andere Patientenpopulation |
| (14)          | 2016-004656-30 | A Study of the Comparative Bioavailability of Two Second-Generation Investigational Pediatric Oral Granule Formulations of MK-1439 Compared to the Adult Formulation. Additional PIP decision nu.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004656-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004656-30</a>      | Andere Patientenpopulation |
| (15)          | 2016-004728-48 | A Study to Evaluate the Comparative Bioavailability of the Investigational Oral Pediatric Minitablet Formulation of MK-1439 Compared to the Adult Formulation of MK-1439 in Healthy Adult Subjects. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004728-48">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004728-48</a>       | Andere Patientenpopulation |

| Nr.          | Studien-ID                         | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund            |
|--------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (16)         | 2017-001518-27                     | Phase I/II Study of the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-infected Children and Adolescen.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001518-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001518-27</a> | Andere Patientenpopulation |
| <b>ICTRP</b> |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |
| (17)         | EUCTR2015-003616-20-GB             | MK-1439A in treatment-naïve HIV-1 infected subjects with NNRTI transmitted resistance. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003616-20-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003616-20-GB</a>                                                                                                                                                      | Keine RCT                  |
| (18)         | EUCTR2015-003617-18-GB             | Assess the effect of switching HIV-1 infected subjects with CNS toxicity (= Grade 2) from ATRIPLA™ or its complements to MK-1439A. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003617-18-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003617-18-GB</a>                                                                                                          | Andere Patientenpopulation |
| (19)         | EUCTR2016-004656-30-Outside-EU/EEA | A Study of the Comparative Bioavailability of Two Second-Generation Investigational Pediatric Oral Granule Formulations of MK-1439 Compared to the Adult Formulation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004656-30-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004656-30-Outside-EU/EEA</a>                                               | Andere Patientenpopulation |
| (20)         | EUCTR2016-004728-48-Outside-EU/EEA | Pediatric Formulation Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004728-48-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004728-48-Outside-EU/EEA</a>                                                                                                                                                                                        | Andere Patientenpopulation |
| (21)         | NCT01466985                        | A Study of Doravirine (MK-1439) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Participants (MK-1439-005). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01466985">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01466985</a>                                                                                                                                               | Studiendauer zu kurz       |
| (22)         | NCT02089659                        | A Study to Investigate the Influence of Hepatic Insufficiency on the Pharmacokinetics of Doravirine (MK-1439) (MK-1439-019). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089659">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089659</a>                                                                                                                                      | Andere Patientenpopulation |
| (23)         | NCT02549040                        | Bioavailability of MK-1439 Experimental Nano Formulations in Healthy Adults (MK-1439-046). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02549040">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02549040</a>                                                                                                                                                                        | Andere Patientenpopulation |

| Nr.                  | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund            |
|----------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (24)                 | NCT02641067    | A Study Evaluating the Pharmacokinetics of Doravirine in Participants With Severe Renal Impairment (MK-1439-051). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02641067">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02641067</a>                                                                                                                                                                                                                                                    | Studiendauer zu kurz       |
| (25)                 | NCT02652260    | Effects of Switching From ATRIPLA <sup>TM</sup> (Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine) to MK-1439A (Doravirine, Tenofovir, Lamivudine) in Virologically-Suppressed Participants (MK-1439A-028). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652260">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652260</a>                                                                                                                                                                       | Andere Patientenpopulation |
| (26)                 | NCT02715700    | A Study to Evaluate the Effects of Multiple Doses of MK-1439 (Doravirine) on Pharmacokinetics of Methadone in Participants Requiring Methadone Maintenance Therapy (MK-1439-045). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02715700">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02715700</a>                                                                                                                                                                                    | Andere Patientenpopulation |
| (27)                 | NCT03272347    | MK-8591 With Doravirine and Lamivudine in Participants Infected With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (MK-8591-011). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272347">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272347</a>                                                                                                                                                                                                                                              | Anderer Publikationstyp    |
| (28)                 | NCT03332095    | Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-Infected Children and Adolescents. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332095">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332095</a>                                                                                                                                                                     | Andere Patientenpopulation |
| (29)                 | PER-031-15     | SWITCH TO MK-1439A FROM A RITONAVIR-BOOSTED PI-CONTAINING REGIMEN IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-031-15">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-031-15</a>                                                                                                                                                                                                                                                                          | Studiendauer zu kurz       |
| <b>PharmNet.Bund</b> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |
| (30)                 | 2014-005550-18 | A Phase III Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate a Switch to MK-1439A in HIV-1-Infected Subjects Virologically Suppressed on a Regimen of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs).SUBTITLE: Amendment to Include Switches From Additional Antiretroviral Regimens.. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> | Studiendauer zu kurz       |



### Suche nach RCT mit der zVT in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

| Nr.                       | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ausschlussgrund               |
|---------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Clinicaltrials.gov</b> |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                               |
| (1)                       | NCT00042289 | Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289</a>                                                                                                    | Keine RCT                     |
| (2)                       | NCT00151541 | A Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of 5% Dapsone Topical Gel, (DTG) Twice Daily in Combination With Once Daily Vehicle Control, Adapalene Gel 0.1% or Benzoyl Peroxide Gel 4%. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151541">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151541</a> | Andere Prüflintervention      |
| (3)                       | NCT00537966 | Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966</a>                                                                                              | Keine RCT                     |
| (4)                       | NCT00555035 | GSK1349572 First Time in Human Study. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555035</a>                                                                                                                                                          | Andere Patientenpopulation    |
| (5)                       | NCT00631592 | GSK1349572 Repeat Dose Escalation and Relative Bioavailability Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631592">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631592</a>                                                                                                                          | Andere Patientenpopulation    |
| (6)                       | NCT00708110 | Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708110</a>                                                                                                                           | Andere Vergleichsintervention |
| (7)                       | NCT00726336 | GSK1349572 Drug Interaction With Tenofovir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726336">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726336</a>                                                                                                                                                    | Andere Patientenpopulation    |
| (8)                       | NCT00774111 | GSK1349572 Drug Interaction Study With Etravirine. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774111</a>                                                                                                                                             | Andere Patientenpopulation    |
| (9)                       | NCT00774735 | GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774735">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774735</a>                                                                                                                                    | Andere Patientenpopulation    |
| (10)                      | NCT00796263 | Antiretroviral Therapy for Acute and Chronic HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796263</a>                                                                                                                                    | Andere Vergleichsintervention |

| Nr.  | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschlussgrund            |
|------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (11) | NCT00828763 | GSK1349572 Mass Balance Study. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828763</a>                                                                                          | Andere Patientenpopulation |
| (12) | NCT00858455 | A Study to Evaluate the Effect of Antacid and Multivitamin and Mineral Tablet on the Study Drug GSK1349572. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00858455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00858455</a>             | Andere Patientenpopulation |
| (13) | NCT00867152 | GSK1349572 Drug Interaction With Etravirine and Either Darunavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867152">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867152</a>                      | Andere Patientenpopulation |
| (14) | NCT00883935 | GSK1349572 Drug Interaction Study With Atazanavir/Ritonavir and Atazanavir. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883935</a>                                             | Andere Patientenpopulation |
| (15) | NCT00942136 | GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942136</a>                                      | Andere Patientenpopulation |
| (16) | NCT00950859 | A Pilot Study Assessing the Integrase Inhibitor GSK1349572 in HIV-infected Persons With Virus Resistant to Raltegravir. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950859</a> | Andere Patientenpopulation |
| (17) | NCT00996021 | Study to Assess Cardiac Conduction of GSK1349572. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996021</a>                                                                       | Andere Patientenpopulation |
| (18) | NCT01068925 | Drug Interaction Study Between GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068925">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068925</a>                               | Andere Patientenpopulation |
| (19) | NCT01098513 | GSK1349572 Relative Bioavailability Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098513</a>                                                                              | Andere Patientenpopulation |
| (20) | NCT01098526 | GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098526</a>                                                                       | Andere Patientenpopulation |
| (21) | NCT01209065 | GSK1349572 Drug Interaction Study With Fosamprenavir/Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209065</a>                                                         | Andere Patientenpopulation |

| Nr.  | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ausschlussgrund               |
|------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (22) | NCT01214993 | A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214993">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214993</a>                    | Andere Patientenpopulation    |
| (23) | NCT01227824 | A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824</a>                                                                                            | Andere Vergleichsintervention |
| (24) | NCT01231516 | A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231516">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231516</a>             | Andere Patientenpopulation    |
| (25) | NCT01231529 | GSK1349572 Hepatic Impairment Study. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231529">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231529</a>                                                                                                                                      | Andere Patientenpopulation    |
| (26) | NCT01231542 | Phase 1, Open Label, Two Arm, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of Rifampin and Rifabutin on GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Male and Female Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231542</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (27) | NCT01283100 | A Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK2248761 and GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects.. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283100">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283100</a>                                                         | Andere Patientenpopulation    |
| (28) | NCT01302847 | Safety of and Immune Response to Dolutegravir in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302847">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302847</a>                                                                       | Andere Patientenpopulation    |
| (29) | NCT01328041 | A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen.. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328041">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328041</a>                                             | Andere Patientenpopulation    |
| (30) | NCT01332565 | A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332565</a>                                      | Andere Patientenpopulation    |
| (31) | NCT01353716 | Dolutegravir Renal Impairment Study. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353716">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353716</a>                                                                                                                                      | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.  | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund            |
|------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (32) | NCT01366547 | Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366547</a>                                    | Andere Patientenpopulation |
| (33) | NCT01382238 | Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382238</a>                                                            | Andere Patientenpopulation |
| (34) | NCT01404806 | GSK1349572 Exposure in Blood, Cervicovaginal Fluid, and Cervical and Vaginal Tissue in Healthy Female Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404806</a>                               | Andere Patientenpopulation |
| (35) | NCT01425099 | Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425099</a>                                                                                   | Andere Patientenpopulation |
| (36) | NCT01459315 | GSK1349572 Exposure in Blood, Seminal Fluid, and Rectal Fluid and Tissue in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459315">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459315</a>                                            | Andere Patientenpopulation |
| (37) | NCT01467518 | Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study.. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467518</a>                                                                            | Andere Patientenpopulation |
| (38) | NCT01467531 | A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467531</a> | Andere Patientenpopulation |
| (39) | NCT01498861 | Drug Interaction Study Between Dolutegravir and an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinylestradiol. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498861</a>                           | Andere Patientenpopulation |
| (40) | NCT01499199 | A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naïve Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499199">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499199</a>    | Keine RCT                  |
| (41) | NCT01536873 | Dolutegravir Expanded Access Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873</a>                                                                                                           | Andere Patientenpopulation |

| Nr.  | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ausschlussgrund               |
|------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (42) | NCT01563328 | A Study to Evaluate the Effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING115697).. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563328</a>                                                                                                                                            | Andere Patientenpopulation    |
| (43) | NCT01568892 | Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elvitegravir. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568892</a>                                                                                                                                                                | Andere Patientenpopulation    |
| (44) | NCT01622790 | Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622790</a>                                                                                                                                                                                                               | Andere Patientenpopulation    |
| (45) | NCT01762995 | A Study to Evaluate the Effects of Calcium Carbonate and Ferrous Fumarate on Pharmacokinetics of Dolutegravir in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762995">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762995</a>                                                                                                                                        | Andere Patientenpopulation    |
| (46) | NCT01827540 | Study of Dolutegravir (DTG) on PK of Cenicriviroc (CVC), and CVC on PK of DTG & on a Single Dose of Midazolam. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827540</a>                                                                                                                                                                  | Andere Patientenpopulation    |
| (47) | NCT01896921 | Switch to Maraviroc + Integrase Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896921</a>                                                                                                                                                                                                                                      | Andere Prüfintervention       |
| (48) | NCT01910402 | A Study to Determine Safety and Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Women (ARIA). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910402</a>                                                                                    | Andere Vergleichsintervention |
| (49) | NCT01939197 | A Multipart, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/r/ABT-267 With and Without ABT-333 Coadministered With and Without Ribavirin in Adult With Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197</a> | Andere Prüfintervention       |
| (50) | NCT01966822 | Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966822</a>                                                                                                    | Anderer Publikationstyp       |

| Nr.  | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschlussgrund            |
|------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (51) | NCT01967771 | Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967771">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967771</a>                                                                                                                   | Andere Patientenpopulation |
| (52) | NCT02016924 | Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir or Cobicistat-boosted Darunavir in HIV-1 Infected, Treatment-Experienced, Virologically Suppressed Pediatric Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016924</a>        | Andere Patientenpopulation |
| (53) | NCT02028819 | Compassionate Use of Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028819</a>                                                                                                                                   | Andere Prüfintervention    |
| (54) | NCT02037022 | Pivotal Response Treatment Package for Young Children With Autism. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037022</a>                                                                                                                                    | Andere Patientenpopulation |
| (55) | NCT02064374 | Effect of Dolutegravir on Metformin Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064374</a>                                                                                                                       | Andere Patientenpopulation |
| (56) | NCT02067767 | Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067767</a> | Andere Patientenpopulation |
| (57) | NCT02069834 | Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069834">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069834</a>                                                                                                                                                     | Andere Patientenpopulation |
| (58) | NCT02075593 | ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075593</a>                                                                                                      | Keine RCT                  |
| (59) | NCT02076386 | A Prospective, Non-interventional Study of the Use of Dolutegravir as Part of Combination Antiretroviral Therapy in Routine Daily Practice in Germany. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076386</a>                                                | Keine RCT                  |
| (60) | NCT02082808 | Study to Evaluate the Drug Interaction Between Dolutegravir (DTG) and Daclatasvir (DCV) in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082808</a>                                                                                    | Andere Patientenpopulation |

| Nr.  | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ausschlussgrund               |
|------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (61) | NCT02098837 | Cardiovascular Risk in HIV Patients Switching From a Boosted Protease Inhibitor (PI) to Dolutegravir (DTG). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098837</a>                                                                     | Andere Patientenpopulation    |
| (62) | NCT02105987 | A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105987">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105987</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (63) | NCT02121795 | Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795</a>                                                  | Andere Patientenpopulation    |
| (64) | NCT02178592 | Open-label Study of Dolutegravir (DTG) or Efavirenz (EFV) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Tuberculosis (TB) Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178592">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178592</a>                                              | Anderer Publikationstyp       |
| (65) | NCT02185300 | Bioavailability Study of a Dolutegravir Dispersible Tablet and Effect of Different Types of Water on the Dispersible Tablet in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185300</a>                              | Andere Patientenpopulation    |
| (66) | NCT02211482 | Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211482">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211482</a>                                                                                          | Andere Vergleichsintervention |
| (67) | NCT02211690 | The Tolerability of, and Adherence to, Dolutegravir With Co-formulated Tenofovir-emtricitabine for HIV Non-occupational Post-exposure Prophylaxis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211690</a>                              | Keine RCT                     |
| (68) | NCT02218320 | Comparison of Virologic and Immunologic Responses to Raltegravir and Dolutegravir in the Gastrointestinal Tract of HIV-Positive Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218320</a>                                         | Keine RCT                     |
| (69) | NCT02219217 | SSAT061: PK of DTG and EVT/COBI in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219217</a>                                                                                                                          | Andere Patientenpopulation    |
| (70) | NCT02227238 | Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227238</a>                                                                         | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.  | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund            |
|------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (71) | NCT02242799 | Dolutegravir Interactions With Artemisinin-based Combination Therapies. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242799</a>                                                                                                              | Andere Patientenpopulation |
| (72) | NCT02245022 | Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: A Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02245022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02245022</a>                                                                               | Andere Patientenpopulation |
| (73) | NCT02251990 | Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) Combination in Treatment-Naïve Hepatitis C Virus Participants (MK-5172-067). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251990</a>                                                            | Andere Patientenpopulation |
| (74) | NCT02259127 | A Randomised Trial of Dolutegravir (DTG)-Based Antiretroviral Therapy vs. Standard of Care (SOC) in Children With HIV Infection Starting First-line or Switching to Second-line ART. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259127">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259127</a> | Andere Patientenpopulation |
| (75) | NCT02263326 | Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263326</a>                                                                                                | Andere Patientenpopulation |
| (76) | NCT02284035 | Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284035</a>                                                                                                                       | Andere Patientenpopulation |
| (77) | NCT02285114 | Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114</a>                                      | Andere Patientenpopulation |
| (78) | NCT02285374 | Efavirenz to Dolutegravir Switch in Patients With CNS Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285374</a>                                                                                                                      | Andere Patientenpopulation |
| (79) | NCT02302547 | Trial to Evaluate the Interest of a Reductive Anti Retroviral Strategy Using Dual Therapy In spite of Triple Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302547</a>                                                                | Andere Patientenpopulation |
| (80) | NCT02337322 | Immune Recovery in Advanced , ARV-naïve, HIV-1-infected Individuals Taking Dolutegravir or Ritonavir-boosted Darunavir. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337322</a>                                                              | Anderer Publikationstyp    |



| Nr.  | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund               |
|------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (81) | NCT02342769 | Prospective Non-Interventional Observational Study of Use of TRIUMEQ and Corresponding Monitoring Measures in Clinical Practice in Germany. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342769</a>                                                  | Keine RCT                     |
| (82) | NCT02351908 | Renal Integrase Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351908</a>                                                                                                                                                                       | Andere Vergleichsintervention |
| (83) | NCT02354053 | Evaluation of Switching From Current cART to Triumeq With Adherence Support Will Enhance HIV Control in Vulnerable Populations. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354053</a>                                                              | Andere Patientenpopulation    |
| (84) | NCT02370979 | Impact of Starting a Dolutegravir-based Regimen on HIV-1 Proviral DNA Reservoir Of Treatment Naïve and Experienced Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370979</a>                                                                 | Keine RCT                     |
| (85) | NCT02373930 | Relative Oral Bioavailability Study of Different Fixed Dose Combinations of Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373930</a>                                                                | Andere Patientenpopulation    |
| (86) | NCT02383108 | Strategy for Maintenance of HIV Suppression With Once Daily Integrase Inhibitor+Darunavir/Ritonavir in Children. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383108">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383108</a>                                                                             | Andere Patientenpopulation    |
| (87) | NCT02384395 | Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine FDC Initiated During Acute HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384395</a>                                                                     | Keine RCT                     |
| (88) | NCT02386098 | Strategy-confirming Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386098">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386098</a>                                                                                                | Andere Patientenpopulation    |
| (89) | NCT02397694 | Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (90) | NCT02401828 | The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401828">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401828</a>                                                                                                                                  | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.  | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ausschlussgrund            |
|------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (91) | NCT02404805 | Drug Interaction Potential Between Dolutegravir and Simeprevir in HIV/HCV Seronegative Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404805</a>                                                                              | Andere Patientenpopulation |
| (92) | NCT02422797 | Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-2). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422797">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422797</a> | Andere Patientenpopulation |
| (93) | NCT02429791 | Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-1). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429791</a> | Andere Patientenpopulation |
| (94) | NCT02449733 | Comprehensive HIV Prevention Package for MSM in Port Elizabeth. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449733</a>                                                                                                                 | Andere Prüfintervention    |
| (95) | NCT02469246 | Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246</a>                                                        | Andere Patientenpopulation |
| (96) | NCT02478632 | Bone Mineral Density in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Adult Subjects Switching From a Tenofovir Regimen to a Dolutegravir Plus Rilpivirine Regimen. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478632</a>      | Andere Patientenpopulation |
| (97) | NCT02486133 | Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486133">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486133</a>                                                                                                                             | Andere Patientenpopulation |
| (98) | NCT02487706 | Assessment of Dolutegravir Removed by Hemodialysis in HIV-infected Patients With End-stage Renal Disease. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487706</a>                                                                       | Keine RCT                  |
| (99) | NCT02491242 | Dolutegravir-based Dual Therapies in HIV-infected Patients With Virological Suppression. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491242</a>                                                                                        | Keine RCT                  |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ausschlussgrund               |
|-------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (100) | NCT02499978 | Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499978">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499978</a>                                                                                                                                                   | Andere Patientenpopulation    |
| (101) | NCT02500446 | Dolutegravir Impact on Residual Replication. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500446">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500446</a>                                                                                                                                                                                                                   | Andere Vergleichsintervention |
| (102) | NCT02509195 | SSAT064: Pharmacokinetics of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in HIV Patients of 60 Years and Over. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509195</a>                                                                                                                                                            | Keine RCT                     |
| (103) | NCT02513147 | HIV Reservoir Dynamics After Switching to Dolutegravir in Patients on a PI and 2 NRTI Based Regimen. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513147">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513147</a>                                                                                                                                                           | Andere Patientenpopulation    |
| (104) | NCT02519777 | Integrase and Maraviroc Intensification in Neurocognitive Dysfunction (InMIND). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519777</a>                                                                                                                                                                                | Andere Patientenpopulation    |
| (105) | NCT02527096 | A Trial Evaluating Maintenance Therapy With Lamivudine (Epivir®) and Dolutegravir (Tivicay®) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected Patients Virologically Suppressed With Triple Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) (ANRS 167 Lamidol). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02527096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02527096</a> | Keine RCT                     |
| (106) | NCT02539576 | Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of Abacavir/ Dolutegravir/ Lamivudine Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Japanese Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02539576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02539576</a>                                                                                                             | Andere Patientenpopulation    |
| (107) | NCT02542852 | A Study of a Nucleoside Sparing Regimen in HIV-1 Infected Patients With Detectable Viremia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542852</a>                                                                                                                                                                    | Andere Vergleichsintervention |
| (108) | NCT02551523 | Early Simplified: A Trial to Compare the Efficacy of Standard of Care Combination Antiretroviral Therapy With a Simplified Dolutegravir Monotherapy in Patients With a Primary HIV-1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551523</a>                                                                | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund               |
|-------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (109) | NCT02556268 | Interaction With HIV Antiretroviral Agents. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268</a>                                                                                                                  | Andere Prüflintervention      |
| (110) | NCT02557997 | Effects of Dolutegravir Based Regimen on HIV-1 Reservoir and Immune Activation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557997</a>                                                                              | Keine RCT                     |
| (111) | NCT02566707 | Pharmacokinetics of Atazanavir /Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance Regimen. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566707">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566707</a>                                                                      | Andere Vergleichsintervention |
| (112) | NCT02569346 | Bioequivalence Study of CRushed TriUMeq With or Without Drip Feed Compared to the Whole Tablet. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569346</a>                                                              | Andere Vergleichsintervention |
| (113) | NCT02572947 | A Pilot Study of MONotherapy of DOLutegravir in HIV-1 Virologically Suppressed Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572947</a>                                                                     | Andere Patientenpopulation    |
| (114) | NCT02582684 | Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582684">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582684</a>                                                                                 | Keine RCT                     |
| (115) | NCT02583048 | Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048</a> | Andere Prüflintervention      |
| (116) | NCT02588820 | Impact of Extremely Early Antiretroviral Therapy to Reduce VlrAL REservoir and Induce Functional CURE of HIV-1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588820</a>                                    | Keine RCT                     |
| (117) | NCT02596334 | Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of TiviCAY® Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596334</a>                                                | Andere Vergleichsintervention |
| (118) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120</a>          | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund               |
|-------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (119) | NCT02605954 | Safety and Efficacy of Switching From Regimens of ABC/3TC + a 3 <sup>rd</sup> Agent to E/C/F/TAF Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV 1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954</a>                                                                     | Andere Patientenpopulation    |
| (120) | NCT02607930 | Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930</a>                                                                             | Andere Vergleichsintervention |
| (121) | NCT02607956 | Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956</a>                                                           | Andere Vergleichsintervention |
| (122) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (123) | NCT02656511 | Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy During “Hyperacute” HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656511</a>                                                                                                                                                                    | Keine RCT                     |
| (124) | NCT02659761 | Triumeq As an Integrase Single Tablet Regimen in People With HIV Who Inject Drugs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659761">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659761</a>                                                                                                                                                                   | Keine RCT                     |
| (125) | NCT02715479 | A Study to Evaluate the Effect of BMS-955176 on Pharmacokinetics of Dolutegravir and the Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of BMS-955176. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715479">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715479</a>                                                                                               | Andere Patientenpopulation    |
| (126) | NCT02738931 | Relative Bio-availability Study of Dolutegravir and Lamivudine Fixed Dose Combinations. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738931">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738931</a>                                                                                                                                                              | Andere Patientenpopulation    |
| (127) | NCT02741557 | Bioequivalence Study of a Fixed-dose Combination (FDC) of Dolutegravir (DTG) and Rilpivirine (RPV). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741557">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741557</a>                                                                                                                                                  | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ausschlussgrund               |
|-------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (128) | NCT02771249 | Impact of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid on the Steady State Pharmacokinetics of Dolutegravir and Darunavir Boosted With Cobicistat in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771249</a>                                  | Andere Patientenpopulation    |
| (129) | NCT02777229 | Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777229</a>                                                                | Anderer Publikationstyp       |
| (130) | NCT02800655 | Digital Health Feedback System for Longitudinal Measurement of Medication Adherence During Initial ARV Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800655</a>                                                                                    | Keine RCT                     |
| (131) | NCT02831673 | An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir Plus Lamivudine With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 1). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831673</a>             | Andere Vergleichsintervention |
| (132) | NCT02831764 | An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 2). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831764</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (133) | NCT02858401 | Safety and Biological Activity of Vesatolimod in HIV-1 Infected, Virologically Suppressed Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858401">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858401</a>                                                                                                  | Andere Patientenpopulation    |
| (134) | NCT02868580 | Safety and Tolerability of Antiretroviral (Triumeq) in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS).. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868580</a>                                                                                         | Andere Patientenpopulation    |
| (135) | NCT02878642 | Adherence to Dolutegravir and Outcome. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878642</a>                                                                                                                                                             | Keine RCT                     |
| (136) | NCT02882230 | Evaluation of Neurologic and Psychiatric Adverse Events of Several Antiretroviral Drugs in Real Life Setting. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882230">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882230</a>                                                                                      | Keine RCT                     |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund               |
|-------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (137) | NCT02893488 | Relative Bioavailability Study of a Fixed-dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Dispersible Tablet. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893488">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893488</a>                                                                                                                                        | Andere Patientenpopulation    |
| (138) | NCT02924389 | Dolutegravir in Reservoirs. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924389">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924389</a>                                                                                                                                                                                                                            | Studiendauer zu kurz          |
| (139) | NCT02938520 | Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938520</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (140) | NCT02951052 | Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951052</a>                                   | Andere Patientenpopulation    |
| (141) | NCT02961829 | Multi Interventional Study Exploring HIV-1 Residual Replication: a Step Towards HIV-1 Eradication and Sterilizing Cure. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961829</a>                                                                                                                                | Andere Vergleichsintervention |
| (142) | NCT02976259 | Kinetics of HIV-RNA Decay in Seminal Plasma of Men Treated by Dolutegravir at the Time of Primary HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976259</a>                                                                                                                                       | Keine RCT                     |
| (143) | NCT02987530 | National Multicenter Trial Evaluating Two Treatments in Patients With Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987530</a>                                                                                                                          | Anderer Publikationstyp       |
| (144) | NCT03016533 | PH3b, DTG Study in HIV-1 Subjects Completing IMPAACT Study P1093. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016533</a>                                                                                                                                                                                      | Andere Patientenpopulation    |
| (145) | NCT03017872 | Dolutegravir and Darunavir Evaluation in Adults Failing Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017872</a>                                                                                                                                                                                       | Andere Patientenpopulation    |
| (146) | NCT03033836 | Dolutegravir Plus Tenofovir/Lamivudine or Emtricitabine in HIV-1 Infected Transgender Women. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033836</a>                                                                                                                                                           | Keine RCT                     |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ausschlussgrund            |
|-------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (147) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048422</a>                                                                                                                     | Andere Patientenpopulation |
| (148) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067285</a> | Andere Patientenpopulation |
| (149) | NCT03078556 | Bioequivalence Study of Fixed Dose Versus Single Entities of Dolutegravir and Lamivudine. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078556</a>                                                                                                                                                                                                         | Andere Patientenpopulation |
| (150) | NCT03088943 | Intraoperative Diastolic Function by TDI and STE. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088943">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088943</a>                                                                                                                                                                                                                                                 | Andere Prüfintervention    |
| (151) | NCT03094507 | The Pharmacokinetics of Dolutegravir, Darunavir/Cobicistat When Co-administered in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094507</a>                                                                                                                                                                                            | Andere Patientenpopulation |
| (152) | NCT03095638 | Bioavailability Study of 10 Milligram (mg) and 5 mg Tablets Versus Conventional Tablets of Dolutegravir. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095638</a>                                                                                                                                                                                          | Andere Patientenpopulation |
| (153) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110380">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110380</a>                                                                                                                                     | Andere Patientenpopulation |
| (154) | NCT03122262 | ADVANCE Study of DTG + TAF + FTC vs DTG + TDF + FTC and EFV + TDF+FTC in First-line Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122262">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122262</a>                                                                                                                                                                                       | Anderer Publikationstyp    |
| (155) | NCT03131635 | Effectiveness of a Developmental Reciprocity Treatment Program in Autism. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131635">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131635</a>                                                                                                                                                                                                                         | Andere Patientenpopulation |



| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund               |
|-------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (156) | NCT03160105 | Evaluation of a Simplified Strategy for the Long-term Management of HIV Infection (Simpl'HIV). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160105</a>                                       | Andere Patientenpopulation    |
| (157) | NCT03194165 | Population Pharmacokinetics of Antiretroviral in Children. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194165">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194165</a>                                                                           | Andere Patientenpopulation    |
| (158) | NCT03198884 | A Retrospective Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Nucleoside-Sparing Regimen of Darunavir, Ritonavir, and Dolutegravir. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198884">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198884</a> | Keine RCT                     |
| (159) | NCT03199690 | A Clinical Study Investigating Rifampicin and Dolutegravir in Combination in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199690</a>                                     | Andere Patientenpopulation    |
| (160) | NCT03218592 | ENLIGHTEN: Establishing Novel Antiretroviral Imaging for Hair to Elucidate Non-Adherence. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218592">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218592</a>                                            | Andere Patientenpopulation    |
| (161) | NCT03224338 | Dolutegravir Plus 2 NRTIs, in Treatment-Naïve HIV-2 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224338</a>                                                               | Andere Patientenpopulation    |
| (162) | NCT03249181 | Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249181">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249181</a>                                                                             | Andere Patientenpopulation    |
| (163) | NCT03256422 | Antiretroviral Treatment Taken 4 Days Per Week Versus Continuous Therapy 7/7 Days Per Week in HIV-1 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256422</a>               | Andere Vergleichsintervention |
| (164) | NCT03275701 | Evaluating BMD in Participants $\geq 50$ Years Old Switching From EVG/COBI/FTC/TAF or EVG/COBI/FTC/TDF to ABC/DTG/3TC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275701">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275701</a>               | Keine RCT                     |
| (165) | NCT03280940 | Impact of Different Integrase Inhibitor Based Regimen on Immune Activation Among HIV naïve Patient (INTATTI). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280940</a>                        | Keine RCT                     |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund            |
|-------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (166) | NCT03314064 | Phase 4 Study of Dolutegravir (DTG) in Russian Federation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314064">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314064</a>                                                                                                                                                           | Keine RCT                  |
| (167) | NCT03327740 | PRJ2203: Dolutegravir Post Authorization Safety Study (PASS). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327740</a>                                                                                                                                                        | Keine RCT                  |
| (168) | NCT03332095 | Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-Infected Children and Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095</a>                     | Andere Patientenpopulation |
| (169) | NCT03336346 | Effect of Dolutegravir on Etonogestrel Levels in HIV-infected Women in Botswana. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336346</a>                                                                                                                                     | Keine RCT                  |
| (170) | NCT03360682 | Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics (PK) Interactions and Safety of Dolutegravir Plus 2 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in HIV-1-Infected Solid Organ Transplant Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360682">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360682</a> | Keine RCT                  |
| (171) | NCT03435146 | Safety Tolerability DDI Short Course Treatment of LTBI Infection With High-dose Rifapentine Isoniazid in HIV+ Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435146</a>                                                                                              | Keine RCT                  |
| (172) | NCT03441984 | To Assess the Relative Bioavailability (BA) of TRIUMEQ® and Dolutegravir and Lamivudine (DTG/3TC) Pediatric Dispersible Tablet Formulations in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03441984">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03441984</a>                                                   | Andere Patientenpopulation |
| (173) | NCT03446573 | Switch Study to Evaluate Dolutegravir Plus Lamivudine in Virologically Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 Positive Adults (TANGO). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446573</a>                                                                       | Andere Patientenpopulation |
| (174) | NCT03447873 | Tripe Versus Dual Antiretroviral Therapy in HIV-infected Patients With Virological Suppression (Tridual). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447873</a>                                                                                                            | Andere Patientenpopulation |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund               |
|-------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (175) | NCT03493568 | Switch From Dual Regimens Based on Dolutegravir Plus a Reverse Transcriptase Inhibitor to E/C/F/TAF in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients (Be-OnE). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493568">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493568</a>                                     | Andere Patientenpopulation    |
| (176) | NCT03512964 | Rapid HIV Treatment Initiation, Access and Engagement in Care. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512964">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512964</a>                                                                                                                                         | Keine RCT                     |
| (177) | NCT03515772 | Drug-drug Interactions Between Antiretroviral Drugs and Cardiovascular Drugs in Elderly Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515772</a>                                                                                                      | Keine RCT                     |
| (178) | NCT03518060 | Dolutegravir/Rilpivirine, Antiretroviral Efficacy Study Using Real-world Data in Subjects With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518060</a>                                                                   | Keine RCT                     |
| (179) | NCT03539224 | Antiretroviral Treatment Guided by Proviral Genotype: Pilot Trial of Proof of Concept.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539224</a>                                                                                                                | Keine RCT                     |
| (180) | NCT03547908 | Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naïve, HIV-1 and Hepatitis B Co-Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547908</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (181) | NCT03549689 | Effect of Reducing Nucleotide Exposure on Bone Health (ReNew). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549689">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549689</a>                                                                                                                                         | Andere Patientenpopulation    |
| (182) | NCT03564613 | Study to Define Safety and Effectiveness of Dolutegravir (DTG) Use in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Positive Pregnant Women. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564613</a>                                                                      | Andere Patientenpopulation    |
| (183) | NCT03577782 | Vedolizumab Treatment in HIV-Infected Subjects Without Previous Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03577782">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03577782</a>                                                                                                                | Keine RCT                     |
| (184) | NCT03583684 | Neuroimaging Predictors of Improvement to Pivotal Response Treatment (PRT) in Young Children With Autism. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583684">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583684</a>                                                                                              | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschlussgrund            |
|-------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (185) | NCT03602690 | Evaluation of Third-line cART Regimen in Cambodia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602690</a>                                                                                                                                                                                                                                      | Keine RCT                  |
| (186) | NCT03631732 | Switching From a Regimen of Two Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI) Plus a Third Agent to a Fixed Dose Combination (FDC) of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF), in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected African American Participants. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631732</a>     | Andere Patientenpopulation |
| (187) | NCT03639311 | Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting Cabotegravir (CAB LA) Plus Long-acting Rilpivirine (RPV LA), Administered Every 2 Months (Q2M), in Human Immunodeficiency Virus (HIV)- Positive Subjects From the LATTE Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639311</a> | Keine RCT                  |
| (188) | NCT03656783 | Effects of Biktarvy on CFR in Stable HIV Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656783</a>                                                                                                                                                                                                                                      | Keine RCT                  |
| (189) | NCT03675815 | Body Composition Sub-study of the D2EFT Trial. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675815">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675815</a>                                                                                                                                                                                                                                          | Keine RCT                  |
| (190) | NCT03682848 | Safety and Efficacy of Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) in Therapy-naïve Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682848">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682848</a>                                                                                                                                                  | Andere Patientenpopulation |
| (191) | NCT03683524 | Efficacy and Safety of a Simplification Treatment Based on Dolutegravir and Darunavir / Cobicistat vs Usual Treatment in Suppressed HIV-1-infected Patients With Multidrug Resistance.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683524">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683524</a>                                                                                                 | Andere Patientenpopulation |
| (192) | NCT03685500 | A Clinical Trial to Evaluate the Reversibility of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir CNS-Related Neurotoxicity After Switching to Tenofovir/Alafenamide/Emtricitabine/Darunavir/Cobicistat (TAF/FTC/DRV/c). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685500</a>                                                                               | Andere Patientenpopulation |

| Nr.           | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund               |
|---------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (193)         | NCT03706898    | Study to Evaluate the Safety and PK of Elpida® in Healthy Subjects and Patients With Hepatic Impairment and to Assess the Impact of Food Intake and Drug-Drug Interactions With Other Antiviral Drugs. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706898</a>                                                                                        | Andere Patientenpopulation    |
| <b>EU-CTR</b> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                               |
| (194)         | 2008-006158-16 | Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregNAnt women (PANNA). EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16</a>                                                                                                | Keine RCT                     |
| (195)         | 2008-006439-12 | Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START). EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12</a>                                                                                                                                                      | Andere Prüfintervention       |
| (196)         | 2009-010269-21 | A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects.. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21</a>  | Andere Vergleichsintervention |
| (197)         | 2009-010270-37 | A Phase IIb pilot study to assess the antiviral activity of GSK1349572 containing regimen in antiretroviral therapy (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010270-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010270-37</a>         | Andere Patientenpopulation    |
| (198)         | 2009-017950-11 | Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de 50 mg de GSK1349572 una vez al día, frente a 400mg de raltegravir dos veces al día, ambos administrados con u.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (199)         | 2009-017951-87 | A Phase III study to demonstrate the antiviral activity and safety of dolutegravir in HIV-1-infected adult subjects with treatment failure on an integrase inhibitor containing regimen.. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87</a>                 | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.   | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund               |
|-------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (200) | 2009-018001-51 | Estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y eficacia de 50 mg una vez al día de GSK1349572 frente a 400 mg dos veces al día de Raltegravir, ambos administrados en com.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (201) | 2010-020988-20 | A 48 week PhI/II multicentre open-label non-comparative study to evaluate PK, safety, tolerability & antiviral activity of DTG in HIV-1 infected children and adolescents of 6 weeks to <18 years of age. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020988-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020988-20</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (202) | 2011-001646-16 | A Dolutegravir Open Label Protocol for HIV infected, Adult and Adolescents Patients with Integrase Resistance. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001646-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001646-16</a>                                                                                            | Keine RCT                     |
| (203) | 2012-000935-18 | TAILoR – (TelmisArtan and InsuLin Resistance in HIV): A Dose-Ranging Phase II Randomised Open-Labelled Trial of Telmisartan as a strategy for the Reduction of Insulin Resistance in HIV-Positive Ind.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000935-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000935-18</a> | Andere Prüfintervention       |
| (204) | 2012-005143-24 | A Multipart, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With and Without Dasabuvir Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 1.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005143-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005143-24</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (205) | 2012-005823-34 | A Phase IIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine once daily compared to atazanavir and ritonavir plus tenofovir/emtricitabine once daily in.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34</a>   | Andere Vergleichsintervention |
| (206) | 2013-000547-85 | MULTICENTRE STUDY TO ASSESS CHANGES IN BONE MINERAL DENSITY OF THE SWITCH FROM PROTEASE INHIBITORS TO DOLUTEGRAVIR IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS WITH LOW BONE MINERAL DENSITY. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000547-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000547-85</a>                              | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.   | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund            |
|-------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (207) | 2013-001476-37 | SMILE: Strategy for Maintenance of HIV suppression with elvitegravir+darunavir/ritonavir in children (PENTA 17) - A two-arm, Phase 2/3 multicentre, open-label, randomised study evaluating safety .... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001476-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001476-37</a>   | Andere Patientenpopulation |
| (208) | 2013-003197-27 | Phase 2 multicentric open-label study of switch from abacavir/lamivudine fixed dose combination plus nevirapine to abacavir/lamivudine/dolutegravir in virologically suppressed HIV-1 infected adults. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003197-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003197-27</a>    | Andere Patientenpopulation |
| (209) | 2013-003243-36 | Dolutegravir HIV-1 viral decay and pharmacokinetics in semen in ARV-naïve patients initiating Abacavir/Lamivudine plus Dolutegravir.. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003243-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003243-36</a>                                                                     | Keine RCT                  |
| (210) | 2013-003527-11 | ING200336: A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women.. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11</a>                                                                                              | Keine RCT                  |
| (211) | 2013-003704-39 | An open label study examining the efficacy and cardiovascular risk of immediate versus deferred switch from a boosted PI to dolutegravir (DTG) in HIV infected patients with stable virological suppr.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003704-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003704-39</a> | Andere Patientenpopulation |
| (212) | 2014-000343-32 | A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection who are.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000343-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000343-32</a> | Andere Patientenpopulation |
| (213) | 2014-002281-70 | Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naïve HIV-1?infected patients (<100 CD4+ T cells/?L) taking antiretroviral regimens based on dolutegravir or ritonavir-boosted daru.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70</a> | Anderer Publikationstyp    |

| Nr.   | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ausschlussgrund            |
|-------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (214) | 2014-002632-14 | A randomised trial of dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy vs. standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or switching to second-line ART. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002632-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002632-14</a>                       | Andere Patientenpopulation |
| (215) | 2014-003304-73 | A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT1 .... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73</a>  | Andere Patientenpopulation |
| (216) | 2014-003347-35 | A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3,.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35</a>  | Andere Patientenpopulation |
| (217) | 2014-003710-84 | The Central Nervous System Effects of Two Different HIV-Integrase Inhibitor Containing Antiretroviral Regimens.. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003710-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003710-84</a>                                                                                           | Andere Patientenpopulation |
| (218) | 2014-004331-39 | HIV Reservoir Dynamics After Switching To Dolutegravir in Patients on a PI/r Based Regimen. A Phase IV Open Randomized Trial. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004331-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004331-39</a>                                                                              | Andere Patientenpopulation |
| (219) | 2014-004488-19 | Pharmacokinetics, safety and efficacy of atazanavir /dolutegravir/lamivudine regimen as maintenance regimen in pa-tients with intolerance and/or resistance to NRTIs, NNRTIs and RTV: a pilot study (.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19</a>  | Andere Patientenpopulation |
| (220) | 2014-005147-40 | A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-,..... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005147-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005147-40</a> | Andere Patientenpopulation |



| Nr.   | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund               |
|-------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (221) | 2014-005148-16 | A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-,.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005148-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005148-16</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (222) | 2014-005454-19 | The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005454-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005454-19</a>                                                                                                                                               | Andere Patientenpopulation    |
| (223) | 2015-000251-24 | Impact of extremely early antiretroviral therapy to reduce Viral REservoir and induce functional CURE of HIV-1 infection. A pilot comparative study.. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000251-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000251-24</a>                                                     | Keine RCT                     |
| (224) | 2015-000274-35 | An open-label, randomized, controlled clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged viro.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (225) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34</a>  | Andere Patientenpopulation    |
| (226) | 2015-000856-16 | Removal of dolutegravir by hemodialysis in HIV-infected patients with end-stage renal disease.. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000856-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000856-16</a>                                                                                                           | Andere Patientenpopulation    |
| (227) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10</a> | Andere Vergleichsintervention |

| Nr.   | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund               |
|-------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (228) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (229) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (230) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39</a>                                                            | Andere Patientenpopulation    |
| (231) | 2015-004401-17 | A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus lamivudine in HIV-1 infected adults w.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004401-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004401-17</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (232) | 2015-004418-95 | A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir .... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004418-95">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004418-95</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (233) | 2015-005238-23 | A phase 2a, randomized study of the combination of romidepsin and 3BNC117 to evaluate the effects on the HIV-1 reservoir (ROADMAP). EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005238-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005238-23</a>                                                                       | Andere Patientenpopulation    |
| (234) | 2016-000346-61 | A Phase II, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Triple Therapy with Dolutegravir plus 2 NRTIs, in Treatment-Naïve HIV-2 Infected Subjects. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000346-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000346-61</a>          | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.   | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund               |
|-------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (235) | 2016-000459-28 | A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir .... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000459-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000459-28</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (236) | 2016-001536-36 | Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001536-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001536-36</a>                                                                                                                         | Andere Prüfintervention       |
| (237) | 2016-001646-25 | A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open- Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance o.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (238) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004646-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004646-29</a>  | Andere Patientenpopulation    |
| (239) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005226-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005226-11</a> | Andere Prüfintervention       |
| (240) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000040-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000040-17</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (241) | 2017-000151-10 | Antiretroviral therapy proviral genotype-guided: pilot-proof of concept clinical trial.. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000151-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000151-10</a>                                                                                                                  | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.   | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund            |
|-------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (242) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000308-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000308-17</a> | Andere Patientenpopulation |
| (243) | 2017-000432-34 | A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTRIC CLINICAL TRIAL OF A SINGLE ARM OF 16 LENGTHS OF TIME TO EVALUATE RETENTION WITH ELBASVIR / GRAZOPREXIR PLUS SOFOSBUVIR AND RIBAVIRIN IN PATIENTS WITH HEPATITIS.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000432-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000432-34</a> | Andere Patientenpopulation |
| (244) | 2017-000469-62 | Pilot single-arm clinical trial to evaluate the efficacy, PK interactions and safety of dolutegravir plus 2 NRTIs in HIV-1-infected solid organ transplant patients. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000469-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000469-62</a>                                      | Andere Patientenpopulation |
| (245) | 2017-001463-21 | A Phase 3 Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (Grazoprevir/Ruzasvir/Uprifosbuvir) in Participants with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 3 Inf.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001463-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001463-21</a> | Andere Patientenpopulation |
| (246) | 2017-004750-42 | EFFICACY AND SAFETY OF A SIMPLIFICATION STRATEGY BASED ON DOLUTEGRAVIR AND DARUNAVIR / COBICISTAT VS OPTIMIZED TREATMENT IN SUPPRESSED HIV-1-INFECTED PATIENTS CARRYING ARCHIVED MULTIDRUG RESISTANCE.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004750-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004750-42</a> | Andere Patientenpopulation |
| (247) | 2018-000497-30 | Phase II clinical trial to evaluate the safety and efficacy of Vedolizumab combined with antiretroviral treatment to achieve functional healing in people infected with HIV-1 without previous antire.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000497-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000497-30</a> | Keine RCT                  |

| Nr.          | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ausschlussgrund               |
|--------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (248)        | 2018-000926-79         | A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000926-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000926-79</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (249)        | 2018-001158-82         | Phase IV, Open Label, Randomized, Clinical Trial to Evaluate the Reversibility of abacavir/lamivudine/dolutegravir CNS-Related Neurotoxicity After Switching to tenofovir alafenamide/emtricitabine/d... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001158-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001158-82</a>    | Andere Patientenpopulation    |
| (250)        | 2018-001645-14         | An open randomized multicenter study comparing TAF/FTC/DRV/cobi vs. ABC/3TC/DTG in HIV-infected antiretroviral naïve patients. (The Symtri study). EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001645-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001645-14</a>                                                          | Anderer Publikationstyp       |
| <b>ICTRP</b> |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                               |
| (251)        | CTRI/2018/03/012576    | A clinical trial to study the effects of newly marketed antiretroviral drug, Tab. Dolutegravir 50 mg, when given along with other Antiretroviral drugs in HIV1 positive individuals. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012576">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012576</a>                                                                | Keine RCT                     |
| (252)        | CTRI/2018/06/014520    | IMPAACT 2010, VESTED, Evaluating the Efficacy and Safety of Dolutegravir-Containing Versus Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy Regimens in HIV-1-Infected Pregnant Women and Their Infants. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014520">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014520</a>                                                 | Andere Patientenpopulation    |
| (253)        | DRKS00006321           | PROPHET: Prospective clinical and pharmacoeconomic outcomes study of different first-line antiretroviral treatment strategies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006321">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006321</a>                                                                                                                                    | Keine RCT                     |
| (254)        | EUCTR2009-010269-21-DE | A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010269-21-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010269-21-DE</a>                                       | Andere Vergleichsintervention |

| Nr.   | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschlussgrund               |
|-------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (255) | EUCTR2009-010270-37-ES | Estudio piloto de fase IIb para evaluar la actividad antivírica de una pauta que contiene GSK1349572 en sujetos adultos infectados por el VIH-1 con resistencia al raltegravir que habían recibido tratamiento previo con antirretrovirales (ART) - Vicking. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010270-37-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010270-37-ES</a>                                                                                                                                                                                           | Andere Patientenpopulation    |
| (256) | EUCTR2009-017950-11-ES | Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de 50 mg de GSK1349572 una vez al día, frente a 400mg de raltegravir dos veces al día, ambos administrados con una combinación doble, a dosis fija, de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos durante un periodo de 96 semanas, en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no han recibido tratamiento antirretroviral previo. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017950-11-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017950-11-ES</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (257) | EUCTR2009-017951-87-BE | Study to test a new drug GSK1349572 for HIV patients with raltegravir or elvitegravir failure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017951-87-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017951-87-BE</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Andere Patientenpopulation    |
| (258) | EUCTR2009-018001-51-ES | Estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y eficacia de 50 mg una vez al día de GSK1349572 frente a 400 mg dos veces al día de Raltegravir, ambos administrados en combinación con una terapia de base seleccionada por el investigador durante 48 semanas en sujetos adultos infectados por el VIH-1, que han recibido tratamiento antirretroviral previo con la excepción de un inhibidor de la integrasa. - N/A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018001-51-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018001-51-ES</a>     | Andere Patientenpopulation    |
| (259) | EUCTR2011-001646-16-BE | A Dolutegravir Open Label Protocol for HIV infected, Adult and Adolescents Patients with Integrase Resistance - Expanded Access Programme. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001646-16-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001646-16-BE</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Keine RCT                     |
| (260) | EUCTR2012-005823-34-GB | Study to compare a standard HIV regimen with dolutegravir/abacavir/lamivudine in women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005823-34-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005823-34-GB</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Andere Vergleichsintervention |

| Nr.   | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ausschlussgrund            |
|-------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (261) | EUCTR2013-000547-85-ES | STUDY TO ASSESS CHANGES IN BONE DENSITY OF THE SWITCH FROM PROTEASE INHIBITORS TO DOLUTEGRAVIR IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS WITH LOW BONE MINERAL DENSITY. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000547-85-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000547-85-ES</a>                                                                         | Andere Patientenpopulation |
| (262) | EUCTR2013-003197-27-FR | Phase 2 multicentric open-label study of switch from abacavir/lamivudine fixed dose combination plus nevirapine to abacavir/lamivudine/dolutegravir in virologically suppressed HIV-1 infected adults - SWAD. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003197-27-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003197-27-FR</a>                    | Andere Patientenpopulation |
| (263) | EUCTR2013-003243-36-ES | Dolutegravir HIV-1 viral decay and pharmacokinetics in semen in ARV-naïve patients initiating Abacavir/Lamivudine plus Dolutegravir. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003243-36-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003243-36-ES</a>                                                                                             | Keine RCT                  |
| (264) | EUCTR2013-003527-11-ES | A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003527-11-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003527-11-ES</a>                                                                                                                                 | Keine RCT                  |
| (265) | EUCTR2013-003704-39-GB | CV risk in HIV patients switching from a boosted PI to DTG. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003704-39-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003704-39-GB</a>                                                                                                                                                                      | Andere Patientenpopulation |
| (266) | EUCTR2014-002281-70-ES | Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naïve HIV-1?infected patients (<100 CD4+ T cells/?L) taking antiretroviral regimens based on dolutegravir or ritonavir-boosted darunavir (the AdvanZ-4 Trial). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002281-70-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002281-70-ES</a> | Anderer Publikationstyp    |
| (267) | EUCTR2014-004331-39-ES | HIV Reservoir Dynamics After Switching To Dolutegravir in Patients on a PI/r Based Regimen. A Phase IV Open Randomized Trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004331-39-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004331-39-ES</a>                                                                                                    | Andere Patientenpopulation |

| Nr.   | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschlussgrund            |
|-------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (268) | EUCTR2014-004488-19-NL | Pilotstudy to assess the pharmacokinetics, the efficacy and safety of the combination of atazanavir, dolutegravir and lamivudine in HIV-1 infected patients who experience side-effects, toxicities or resistance to other anti-HIV drugs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004488-19-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004488-19-NL</a>                                                          | Andere Patientenpopulation |
| (269) | EUCTR2014-005147-40-ES | A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005147-40-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005147-40-ES</a> | Andere Patientenpopulation |
| (270) | EUCTR2014-005148-16-ES | A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005148-16-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005148-16-ES</a> | Andere Patientenpopulation |
| (271) | EUCTR2014-005454-19-NL | De Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005454-19-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005454-19-NL</a>                                                                                                                                                                                                                                          | Andere Patientenpopulation |
| (272) | EUCTR2015-000251-24-ES | Impact of extremely early antiretroviral therapy to reduce Viral REservoir and induce functional CURE of HIV-1 infection. A pilot comparative study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000251-24-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000251-24-ES</a>                                                                                                                                                | Keine RCT                  |
| (273) | EUCTR2015-000274-35-ES | clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged virological suppression. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000274-35-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000274-35-ES</a>                                                                                                                 | Andere Patientenpopulation |



| Nr.   | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ausschlussgrund               |
|-------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (274) | EUCTR2015-000360-34-DE | DUALIS<br>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. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000360-34-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000360-34-DE</a>                                                                         | Andere Patientenpopulation    |
| (275) | EUCTR2015-000856-16-ES | Assesment of dolutegravir removed by hemodialysis in HIV-infected patients with end-stage renal disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000856-16-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000856-16-ES</a>                                                                                                                                                                                                                                          | Keine RCT                     |
| (276) | EUCTR2015-004401-17-DE | To determine the efficacy, safety and tolerability of two approved medicines, dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) taken together as a single tablet, compared with subjects taking their current tenofovir alafenamide (TAF)-based regimen (TBR) for the treatment of HIV-1 infected adults in whom the HIV-1 virus is currently suppressed. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004401-17-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004401-17-DE</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (277) | EUCTR2015-004401-17-ES | To determine the efficacy, safety and tolerability of two approved medicines, dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) taken together as a single tablet, compared with subjects taking their current tenofovir alafenamide (TAF)-based regimen (TBR) for the treatment of HIV-1 infected adults in whom the HIV-1 virus is currently suppressed. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004401-17-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004401-17-ES</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (278) | EUCTR2015-004418-95-DE | A study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients that have not been treated yet. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004418-95-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004418-95-DE</a>                                                                                                                                       | Andere Vergleichsintervention |
| (279) | EUCTR2016-000346-61-PT | A Phase II, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Triple Therapy with Dolutegravir plus 2 NRTIs, in Treatment-Naïve HIV-2 Infected Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000346-61-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000346-61-PT</a>                                                                                                                                                  | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.   | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ausschlussgrund               |
|-------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (280) | EUCTR2016-000459-28-DE | A study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients that have not been treated yet. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000459-28-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000459-28-DE</a>     | Andere Vergleichsintervention |
| (281) | EUCTR2016-001646-25-ES | 201584 or "FLAIR" is a study to compare two drugs (called Cabotegravir and Rilpivirine, as oral tablets followed by long-acting injections) to a single tablet regimen containing 3 HIV drugs (called Triumeq). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001646-25-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001646-25-ES</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (282) | EUCTR2016-004646-29-ES | DREAM study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004646-29-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004646-29-ES</a>                                                                                                                                                                                                    | Andere Patientenpopulation    |
| (283) | EUCTR2016-005226-11-ES | Phase 4 clinical trial to evaluate the effect on immune recovery of antiretroviral treatment of three drugs versus two in in HIV-infected patients but not detectable in blood. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005226-11-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005226-11-ES</a>                                 | Andere Prüfintervention       |
| (284) | EUCTR2017-000040-17-FR | Antiretroviral regimen 4 days a week. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000040-17-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000040-17-FR</a>                                                                                                                                                                           | Andere Patientenpopulation    |
| (285) | EUCTR2017-000151-10-ES | Antiretroviral treatment guided by proviral genotype. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000151-10-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000151-10-ES</a>                                                                                                                                                           | Andere Patientenpopulation    |
| (286) | EUCTR2017-000469-62-ES | Pilot single-arm clinical trial to evaluate the efficacy, PK interactions and safety of dolutegravir plus 2 NRTIs in HIV-1-infected solid organ transplant patients. DGT-SOT. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000469-62-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000469-62-ES</a>                                   | Andere Patientenpopulation    |
| (287) | EUCTR2017-004750-42-ES | EFFICACY AND SAFETY OF A SIMPLIFICATION TREATMENT BASED ON DOLUTEGRAVIR AND DARUNAVIR / COBICISTAT VS USUAL TREATMENT IN SUPPRESSED HIV-1-INFECTED PATIENTS WITH MULTIDRUG RESISTANCE. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004750-42-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004750-42-ES</a>                          | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.   | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund            |
|-------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (288) | EUCTR2018-000497-30-ES | Trial to evaluate the safety and efficacy of a research drug in combination with antiretroviral treatment to cure people infected with HIV-1 without antiretroviral treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000497-30-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000497-30-ES</a> | Keine RCT                  |
| (289) | EUCTR2018-001158-82-ES | DETOX Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001158-82-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001158-82-ES</a>                                                                                                                                                                   | Andere Patientenpopulation |
| (290) | EUCTR2018-001645-14-ES | Study to compare two treatments in patients who have never taken HIV medication randomized in different centers in Spain. (The Symtri study). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001645-14-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001645-14-ES</a>                                  | Anderer Publikationstyp    |
| (291) | ISRCTN22964075         | Children with HIV in Africa – pharmacokinetics and acceptability of simple second-line antiretroviral regimens. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075</a>                                                                                | Andere Patientenpopulation |
| (292) | ISRCTN91737921         | ODYSSEY: Once daily Dolutegravir in Young people vS Standard thErapY. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91737921">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91737921</a>                                                                                                                          | Andere Patientenpopulation |
| (293) | JPRN-JapicCTI-183933   | Switch Study to Evaluate Dolutegravir Plus Lamivudine in Virologically Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 Positive Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183933">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183933</a>                                             | Andere Patientenpopulation |
| (294) | NCT00042289            | Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042289">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042289</a>                                                                                                          | Keine RCT                  |
| (295) | NCT00537966            | Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537966">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537966</a>                                                                                                    | Keine RCT                  |
| (296) | NCT00555035            | GSK1349572 First Time in Human Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00555035">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00555035</a>                                                                                                                                                                | Andere Patientenpopulation |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschlussgrund               |
|-------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (297) | NCT00631592 | GSK1349572 Repeat Dose Escalation and Relative Bioavailability Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00631592">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00631592</a>                                       | Andere Patientenpopulation    |
| (298) | NCT00708110 | Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00708110">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00708110</a>                                        | Andere Vergleichsintervention |
| (299) | NCT00726336 | GSK1349572 Drug Interaction With Tenofovir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00726336">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00726336</a>                                                                 | Andere Patientenpopulation    |
| (300) | NCT00774111 | GSK1349572 Drug Interaction Study With Etravirine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00774111">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00774111</a>                                                          | Andere Patientenpopulation    |
| (301) | NCT00774735 | GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00774735">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00774735</a>                                                 | Andere Patientenpopulation    |
| (302) | NCT00828763 | GSK1349572 Mass Balance Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00828763">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00828763</a>                                                                              | Andere Patientenpopulation    |
| (303) | NCT00858455 | A Study to Evaluate the Effect of Antacid and Multivitamin and Mineral Tablet on the Study Drug GSK1349572. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00858455">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00858455</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (304) | NCT00867152 | GSK1349572 Drug Interaction With Etravirine and Either Darunavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00867152">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00867152</a>          | Andere Patientenpopulation    |
| (305) | NCT00883935 | GSK1349572 Drug Interaction Study With Atazanavir/Ritonavir and Atazanavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00883935">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00883935</a>                                 | Andere Patientenpopulation    |
| (306) | NCT00942136 | GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00942136">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00942136</a>                          | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ausschlussgrund               |
|-------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (307) | NCT00950859 | A Pilot Study Assessing the Integrase Inhibitor GSK1349572 in HIV-infected Persons With Virus Resistant to Raltegravir. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00950859">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00950859</a>                                       | Andere Patientenpopulation    |
| (308) | NCT00996021 | Study to Assess Cardiac Conduction of GSK1349572. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00996021">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00996021</a>                                                                                                             | Andere Patientenpopulation    |
| (309) | NCT01068925 | Drug Interaction Study Between GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01068925">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01068925</a>                                                                     | Andere Patientenpopulation    |
| (310) | NCT01098513 | GSK1349572 Relative Bioavailability Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01098513">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01098513</a>                                                                                                                    | Andere Patientenpopulation    |
| (311) | NCT01098526 | GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01098526">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01098526</a>                                                                                                             | Andere Patientenpopulation    |
| (312) | NCT01209065 | GSK1349572 Drug Interaction Study With Fosamprenavir/Ritonavir. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209065">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209065</a>                                                                                               | Andere Patientenpopulation    |
| (313) | NCT01214993 | A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01214993">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01214993</a>        | Andere Patientenpopulation    |
| (314) | NCT01227824 | A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01227824">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01227824</a>                                                                                | Andere Vergleichsintervention |
| (315) | NCT01231516 | A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01231516">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01231516</a> | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschlussgrund            |
|-------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (316) | NCT01231529 | GSK1349572 Hepatic Impairment Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01231529">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01231529</a>                                                                                                                                      | Andere Patientenpopulation |
| (317) | NCT01231542 | Phase 1, Open Label, Two Arm, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of Rifampin and Rifabutin on GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Male and Female Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01231542">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01231542</a> | Andere Patientenpopulation |
| (318) | NCT01283100 | A Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK2248761 and GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01283100">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01283100</a>                                                          | Andere Patientenpopulation |
| (319) | NCT01302847 | Safety of and Immune Response to Dolutegravir in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01302847">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01302847</a>                                                                       | Andere Patientenpopulation |
| (320) | NCT01328041 | A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01328041">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01328041</a>                                              | Andere Patientenpopulation |
| (321) | NCT01332565 | A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332565">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332565</a>                                      | Andere Patientenpopulation |
| (322) | NCT01353716 | Dolutegravir Renal Impairment Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01353716">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01353716</a>                                                                                                                                      | Andere Patientenpopulation |
| (323) | NCT01366547 | Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01366547">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01366547</a>                                                                | Andere Patientenpopulation |
| (324) | NCT01382238 | Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01382238">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01382238</a>                                                                                        | Andere Patientenpopulation |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ausschlussgrund            |
|-------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (325) | NCT01404806 | GSK1349572 Exposure in Blood, Cervicovaginal Fluid, and Cervical and Vaginal Tissue in Healthy Female Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01404806">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01404806</a>                               | Andere Patientenpopulation |
| (326) | NCT01425099 | Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425099">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425099</a>                                                                                   | Andere Patientenpopulation |
| (327) | NCT01459315 | GSK1349572 Exposure in Blood, Seminal Fluid, and Rectal Fluid and Tissue in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01459315">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01459315</a>                                            | Andere Patientenpopulation |
| (328) | NCT01467518 | Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467518">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467518</a>                                                                             | Andere Patientenpopulation |
| (329) | NCT01467531 | A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467531">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467531</a> | Andere Patientenpopulation |
| (330) | NCT01498861 | Drug Interaction Study Between Dolutegravir and an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinylestradiol. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01498861">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01498861</a>                           | Andere Patientenpopulation |
| (331) | NCT01499199 | A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naïve Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01499199">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01499199</a>    | Keine RCT                  |
| (332) | NCT01536873 | Dolutegravir Expanded Access Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01536873">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01536873</a>                                                                                                           | Andere Patientenpopulation |
| (333) | NCT01563328 | A Study to Evaluate the Effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING115697). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01563328">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01563328</a>           | Andere Patientenpopulation |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschlussgrund               |
|-------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (334) | NCT01568892 | Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elvitegravir. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01568892">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01568892</a>                                                                             | Andere Patientenpopulation    |
| (335) | NCT01622790 | Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01622790">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01622790</a>                                                                                                                            | Andere Patientenpopulation    |
| (336) | NCT01762995 | A Study to Evaluate the Effects of Calcium Carbonate and Ferrous Fumarate on Pharmacokinetics of Dolutegravir in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01762995">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01762995</a>                                                     | Andere Patientenpopulation    |
| (337) | NCT01827540 | Study of Dolutegravir (DTG) on PK of Cenicriviroc (CVC), and CVC on PK of DTG & on a Single Dose of Midazolam. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01827540">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01827540</a>                                                                               | Andere Patientenpopulation    |
| (338) | NCT01896921 | Switch to Maraviroc + Integrase Inhibitor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896921">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896921</a>                                                                                                                                                   | Andere Prüfintervention       |
| (339) | NCT01910402 | A Study to Determine Safety and Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Women (ARIA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01910402">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01910402</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (340) | NCT01966822 | Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01966822">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01966822</a>                 | Anderer Publikationstyp       |
| (341) | NCT01967771 | Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01967771">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01967771</a>                                                                                                          | Andere Patientenpopulation    |



| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ausschlussgrund               |
|-------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (342) | NCT02028819 | Compassionate Use of Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02028819">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02028819</a>                                                                                                                                   | Andere Vergleichsintervention |
| (343) | NCT02064374 | Effect of Dolutegravir on Metformin Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064374">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064374</a>                                                                                                                       | Andere Patientenpopulation    |
| (344) | NCT02067767 | Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02067767">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02067767</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (345) | NCT02069834 | Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02069834">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02069834</a>                                                                                                                                                     | Andere Patientenpopulation    |
| (346) | NCT02076386 | A Prospective, Non-interventional Study of the Use of Dolutegravir as Part of Combination Antiretroviral Therapy in Routine Daily Practice in Germany. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02076386">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02076386</a>                                                | Keine RCT                     |
| (347) | NCT02082808 | Study to Evaluate the Drug Interaction Between Dolutegravir (DTG) and Daclatasvir (DCV) in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02082808">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02082808</a>                                                                                    | Andere Patientenpopulation    |
| (348) | NCT02098837 | Cardiovascular Risk in HIV Patients Switching From a Boosted Protease Inhibitor (PI) to Dolutegravir (DTG). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02098837">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02098837</a>                                                                                           | Andere Patientenpopulation    |
| (349) | NCT02105987 | A Phase IIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105987">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105987</a>                        | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund            |
|-------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (350) | NCT02131025 | A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02131025">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02131025</a> | Andere Patientenpopulation |
| (351) | NCT02178592 | Open-label Study of Dolutegravir (DTG) or Efavirenz (EFV) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Tuberculosis (TB) Co-infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178592">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178592</a>                                              | Anderer Publikationstyp    |
| (352) | NCT02185300 | Bioavailability Study of a Dolutegravir Dispersible Tablet and Effect of Different Types of Water on the Dispersible Tablet in Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02185300">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02185300</a>                              | Andere Patientenpopulation |
| (353) | NCT02211482 | Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02211482">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02211482</a>                                                                                          | Keine RCT                  |
| (354) | NCT02211690 | The Tolerability of, and Adherence to, Dolutegravir With Co-formulated Tenofovir-emtricitabine for HIV Non-occupational Post-exposure Prophylaxis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02211690">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02211690</a>                              | Andere Prüfintervention    |
| (355) | NCT02218320 | Comparison of Virologic and Immunologic Responses to Raltegravir and Dolutegravir in the Gastrointestinal Tract of HIV-Positive Adults. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02218320">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02218320</a>                                         | Keine RCT                  |
| (356) | NCT02219217 | SSAT061: PK of DTG and EVT/COBI in Healthy Volunteers. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219217">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219217</a>                                                                                                                          | Andere Patientenpopulation |
| (357) | NCT02227238 | Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227238">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227238</a>                                                                         | Andere Patientenpopulation |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschlussgrund               |
|-------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (358) | NCT02242799 | Dolutegravir Interactions With Artemisinin-based Combination Therapies. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242799">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242799</a>                                                                     | Andere Patientenpopulation    |
| (359) | NCT02245022 | Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: A Pilot Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02245022">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02245022</a>                                      | Andere Patientenpopulation    |
| (360) | NCT02263326 | Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02263326">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02263326</a>                                                       | Andere Patientenpopulation    |
| (361) | NCT02285374 | Efavirenz to Dolutegravir Switch in Patients With CNS Toxicity. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285374">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285374</a>                                                                             | Andere Patientenpopulation    |
| (362) | NCT02337322 | Immune Recovery in Advanced , ARV-naïve, HIV-1-infected Individuals Taking Dolutegravir or Ritonavir-boosted Darunavir. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02337322">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02337322</a>                     | Anderer Publikationstyp       |
| (363) | NCT02342769 | Prospective Non-Interventional Observational Study of Use of TRIUMEQ and Corresponding Monitoring Measures in Clinical Practice in Germany. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02342769">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02342769</a> | Keine RCT                     |
| (364) | NCT02351908 | Renal Integrase Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351908">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351908</a>                                                                                                                      | Andere Vergleichsintervention |
| (365) | NCT02370979 | Impact of Starting a Dolutegravir-based Regimen on HIV-1 Proviral DNA Reservoir Of Treatment Naïve and Experienced Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02370979">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02370979</a>                | Keine RCT                     |
| (366) | NCT02373930 | Relative Oral Bioavailability Study of Different Fixed Dose Combinations of Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02373930">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02373930</a>               | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschlussgrund               |
|-------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (367) | NCT02384395 | Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine FDC Initiated During Acute HIV Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02384395">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02384395</a>                                                                     | Keine RCT                     |
| (368) | NCT02386098 | Strategy-confirming Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-experienced Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02386098">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02386098</a>                                                                                                | Andere Patientenpopulation    |
| (369) | NCT02397694 | Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (370) | NCT02401828 | The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401828">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401828</a>                                                                                                                                  | Andere Patientenpopulation    |
| (371) | NCT02404805 | Drug Interaction Potential Between Dolutegravir and Simeprevir in HIV/HCV Seronegative Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02404805">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02404805</a>                                                                                           | Andere Patientenpopulation    |
| (372) | NCT02406196 | Integrase and Maraviroc Intensification for Neurocognitive Dysfunction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406196">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406196</a>                                                                                                                      | Andere Patientenpopulation    |
| (373) | NCT02422797 | Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-2). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422797">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422797</a>              | Andere Patientenpopulation    |
| (374) | NCT02429791 | Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-1). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429791">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429791</a>              | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund               |
|-------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (375) | NCT02478632 | Bone Mineral Density in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Adult Subjects Switching From a Tenofovir Regimen to a Dolutegravir Plus Rilpivirine Regimen. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02478632">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02478632</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (376) | NCT02486133 | Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02486133">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02486133</a>                                                                                                                        | Andere Patientenpopulation    |
| (377) | NCT02487706 | Assessment of Dolutegravir Removed by Hemodialysis in HIV-infected Patients With End-stage Renal Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02487706">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02487706</a>                                                                  | Keine RCT                     |
| (378) | NCT02491242 | Dolutegravir-based Dual Therapies in HIV-infected Patients With Virological Suppression. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491242">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491242</a>                                                                                   | Keine RCT                     |
| (379) | NCT0249978  | Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0249978">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0249978</a>                                                                 | Andere Patientenpopulation    |
| (380) | NCT02500446 | Dolutegravir Impact on Residual Replication. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500446">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500446</a>                                                                                                                               | Andere Vergleichsintervention |
| (381) | NCT02509195 | SSAT064: Pharmacokinetics of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in HIV Patients of 60 Years and Over. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02509195">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02509195</a>                                                                        | Keine RCT                     |
| (382) | NCT02513147 | HIV Reservoir Dynamics After Switching to Dolutegravir in Patients on a PI and 2 NRTI Based Regimen. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513147">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513147</a>                                                                       | Andere Patientenpopulation    |
| (383) | NCT02519777 | Integrase and Maraviroc Intensification in Neurocognitive Dysfunction (InMIND). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02519777">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02519777</a>                                                                                            | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ausschlussgrund            |
|-------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (384) | NCT02527096 | A Trial Evaluating Maintenance Therapy With Lamivudine (Epivir®) and Dolutegravir (Tivicay®) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected Patients Virologically Suppressed With Triple Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) (ANRS 167 Lamidol). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02527096">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02527096</a> | Keine RCT                  |
| (385) | NCT02539576 | Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of Abacavir/ Dolutegravir/ Lamivudine Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Japanese Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02539576">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02539576</a>                                                                                                             | Andere Patientenpopulation |
| (386) | NCT02542852 | A Study of a Nucleoside Sparing Regimen in HIV-1 Infected Patients With Detectable Viremia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542852">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542852</a>                                                                                                                                                                    | Keine RCT                  |
| (387) | NCT02551523 | Early Simplified: A Trial to Compare the Efficacy of Standard of Care Combination Antiretroviral Therapy With a Simplified Dolutegravir Monotherapy in Patients With a Primary HIV-1 Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551523">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551523</a>                                                                | Andere Patientenpopulation |
| (388) | NCT02557997 | Effects of Dolutegravir Based Regimen on HIV-1 Reservoir and Immune Activation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02557997">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02557997</a>                                                                                                                                                                                | Keine RCT                  |
| (389) | NCT02566707 | Pharmacokinetics of Atazanavir /Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance Regimen. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02566707">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02566707</a>                                                                                                                                                                        | Keine RCT                  |
| (390) | NCT02572947 | A Pilot Study of MONOtherapy of DOLutegravir in HIV-1 Virologically Suppressed Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572947">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572947</a>                                                                                                                                                                       | Andere Patientenpopulation |
| (391) | NCT02582684 | Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582684">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582684</a>                                                                                                                                                                                   | Keine RCT                  |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund               |
|-------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (392) | NCT02583048 | Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583048">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583048</a>                               | Andere Prüflintervention      |
| (393) | NCT02596334 | Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of TiviCAY® Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02596334">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02596334</a>                                                                              | Andere Vergleichsintervention |
| (394) | 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: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603120">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603120</a>                                        | Andere Patientenpopulation    |
| (395) | NCT02607930 | Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607930">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607930</a>                   | Andere Vergleichsintervention |
| (396) | NCT02607956 | Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607956">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607956</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (397) | NCT02656511 | Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy During „Hyperacute“ HIV Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02656511">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02656511</a>                                                                                                          | Keine RCT                     |
| (398) | NCT02659761 | Triumeq As an Integrase Single Tablet Regimen in People With HIV Who Inject Drugs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02659761">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02659761</a>                                                                                                         | Keine RCT                     |
| (399) | NCT02715479 | A Study to Evaluate the Effect of BMS-955176 on Pharmacokinetics of Dolutegravir and the Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of BMS-955176. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02715479">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02715479</a>                                     | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ausschlussgrund               |
|-------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (400) | NCT02738931 | Relative Bio-availability Study of Dolutegravir and Lamivudine Fixed Dose Combinations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738931">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738931</a>                                                                                                            | Andere Patientenpopulation    |
| (401) | NCT02741557 | Bioequivalence Study of a Fixed-dose Combination (FDC) of Dolutegravir (DTG) and Rilpivirine (RPV). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02741557">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02741557</a>                                                                                                | Andere Patientenpopulation    |
| (402) | NCT02771249 | Impact of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid on the Steady State Pharmacokinetics of Dolutegravir and Darunavir Boosted With Cobicistat in Healthy Volunteers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771249">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771249</a>                                  | Andere Patientenpopulation    |
| (403) | NCT02777229 | Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02777229">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02777229</a>                                                                | Anderer Publikationstyp       |
| (404) | NCT02831673 | An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir Plus Lamivudine With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 1). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831673">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831673</a>             | Andere Vergleichsintervention |
| (405) | NCT02831764 | An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 2). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831764">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831764</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (406) | NCT02878642 | Adherence to Dolutegravir and Outcome. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02878642">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02878642</a>                                                                                                                                                             | Keine RCT                     |
| (407) | NCT02882230 | Evaluation of Neurologic and Psychiatric Adverse Events of Several Antiretroviral Drugs in Real Life Setting. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02882230">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02882230</a>                                                                                      | Keine RCT                     |



| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ausschlussgrund            |
|-------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (408) | NCT02893488 | Relative Bioavailability Study of a Fixed-dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Dispersible Tablet. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02893488">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02893488</a>                                                               | Andere Patientenpopulation |
| (409) | NCT02924389 | Dolutegravir in Reservoirs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02924389">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02924389</a>                                                                                                                                                   | Studiendauer zu kurz       |
| (410) | NCT02961829 | Multi Interventional Study Exploring HIV-1 Residual Replication: a Step Towards HIV-1 Eradication and Sterilizing Cure. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02961829">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02961829</a>                                                       | Andere Patientenpopulation |
| (411) | NCT02976259 | Kinetics of HIV-RNA Decay in Seminal Plasma of Men Treated by Dolutegravir at the Time of Primary HIV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02976259">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02976259</a>                                                              | Keine RCT                  |
| (412) | NCT02987530 | National Multicenter Trial Evaluating Two Treatments in Patients With Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987530">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987530</a>                                                 | Anderer Publikationstyp    |
| (413) | NCT03016533 | PH3b, DTG Study in HIV-1 Subjects Completing IMPAACT Study P1093. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03016533">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03016533</a>                                                                                                             | Andere Patientenpopulation |
| (414) | NCT03017872 | Dolutegravir and Darunavir Evaluation in Adults Failing Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03017872">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03017872</a>                                                                                                              | Andere Patientenpopulation |
| (415) | NCT03033836 | Dolutegravir Plus Tenofovir/Lamivudine or Emtricitabine in HIV-1 Infected Transgender Women. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03033836">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03033836</a>                                                                                  | Keine RCT                  |
| (416) | 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. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03048422">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03048422</a> | Andere Patientenpopulation |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund            |
|-------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (417) | 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. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067285">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067285</a> | Andere Patientenpopulation |
| (418) | NCT03078556 | Bioequivalence Study of Fixed Dose Versus Single Entities of Dolutegravir and Lamivudine. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03078556">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03078556</a>                                                                                                                                                                                                         | Andere Patientenpopulation |
| (419) | NCT03094507 | The Pharmacokinetics of Dolutegravir, Darunavir/Cobicistat When Co-administered in Healthy Volunteers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03094507">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03094507</a>                                                                                                                                                                                            | Andere Patientenpopulation |
| (420) | NCT03095638 | Bioavailability Study of 10 Milligram (mg) and 5 mg Tablets Versus Conventional Tablets of Dolutegravir. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095638">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095638</a>                                                                                                                                                                                          | Andere Patientenpopulation |
| (421) | 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. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110380">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110380</a>                                                                                                                                     | Andere Patientenpopulation |
| (422) | NCT0312262  | ADVANCE Study of DTG + TAF + FTC vs DTG + TDF + FTC and EFV + TDF+FTC in First-line Antiretroviral Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0312262">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0312262</a>                                                                                                                                                                                         | Anderer Publikationstyp    |
| (423) | NCT03194165 | Population Pharmacokinetics of Antiretroviral in Children. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194165">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194165</a>                                                                                                                                                                                                                                        | Andere Patientenpopulation |
| (424) | NCT03198884 | A Retrospective Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Nucleoside-Sparing Regimen of Darunavir, Ritonavir, and Dolutegravir. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03198884">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03198884</a>                                                                                                                                                              | Keine RCT                  |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund               |
|-------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (425) | NCT03199690 | A Clinical Study Investigating Rifampicin and Dolutegravir in Combination in Healthy Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03199690">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03199690</a>                                                                                                                     | Andere Patientenpopulation    |
| (426) | NCT03218592 | ENLIGHTEN: Establishing Novel Antiretroviral Imaging for Hair to Elucidate Non-Adherence. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03218592">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03218592</a>                                                                                                                            | Andere Patientenpopulation    |
| (427) | NCT03224338 | Dolutegravir Plus 2 NRTIs, in Treatment-Naïve HIV-2 Infected Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03224338">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03224338</a>                                                                                                                                               | Andere Patientenpopulation    |
| (428) | NCT03249181 | Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03249181">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03249181</a>                                                                                                                                                             | Andere Patientenpopulation    |
| (429) | NCT03314064 | Phase 4 Study of Dolutegravir (DTG) in Russian Federation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314064">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314064</a>                                                                                                                                                           | Keine RCT                     |
| (430) | NCT03327740 | PRJ2203: Dolutegravir Post Authorization Safety Study (PASS). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03327740">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03327740</a>                                                                                                                                                        | Keine RCT                     |
| (431) | NCT03336346 | Effect of Dolutegravir on Etonogestrel Levels in HIV-infected Women in Botswana. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03336346">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03336346</a>                                                                                                                                     | Keine RCT                     |
| (432) | NCT03360682 | Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics (PK) Interactions and Safety of Dolutegravir Plus 2 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in HIV-1-Infected Solid Organ Transplant Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03360682">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03360682</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (433) | NCT03435146 | Safety Tolerability DDI Short Course Treatment of LTBI Infection With High-dose Rifapentine Isoniazid in HIV+ Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435146">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435146</a>                                                                                              | Andere Vergleichsintervention |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ausschlussgrund               |
|-------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (434) | NCT03441984 | To Assess the Relative Bioavailability (BA) of TRIUMEQ® and Dolutegravir and Lamivudine (DTG/3TC) Pediatric Dispersible Tablet Formulations in Healthy Volunteers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03441984">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03441984</a>                                     | Andere Patientenpopulation    |
| (435) | NCT03446573 | Switch Study to Evaluate Dolutegravir Plus Lamivudine in Virologically Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 Positive Adults (TANGO). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446573">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446573</a>                                                         | Andere Patientenpopulation    |
| (436) | NCT03493568 | Switch From Dual Regimens Based on Dolutegravir Plus a Reverse Transcriptase Inhibitor to E/C/F/TAF in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients (Be-OnE). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03493568">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03493568</a>                                     | Andere Patientenpopulation    |
| (437) | NCT03512964 | Rapid HIV Treatment Initiation, Access and Engagement in Care. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512964">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512964</a>                                                                                                                                         | Keine RCT                     |
| (438) | NCT03518060 | Dolutegravir/Rilpivirine, Antiretroviral Efficacy Study Using Real-world Data in Subjects With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03518060">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03518060</a>                                                                   | Keine RCT                     |
| (439) | NCT03539224 | Antiretroviral Treatment Guided by Proviral Genotype: Pilot Trial of Proof of Concept. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03539224">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03539224</a>                                                                                                                 | Keine RCT                     |
| (440) | NCT03547908 | Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naïve, HIV-1 and Hepatitis B Co-Infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03547908">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03547908</a> | Andere Vergleichsintervention |
| (441) | NCT03549689 | Effect of Reducing Nucleotide Exposure on Bone Health (ReNew). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549689">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549689</a>                                                                                                                                         | Andere Vergleichsintervention |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ausschlussgrund            |
|-------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (442) | NCT03564613 | Study to Define Safety and Effectiveness of Dolutegravir (DTG) Use in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Positive Pregnant Women. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03564613">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03564613</a>                                                                                                             | Keine RCT                  |
| (443) | NCT03602690 | Evaluation of Third-line cART Regimen in Cambodia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03602690">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03602690</a>                                                                                                                                                                                            | Keine RCT                  |
| (444) | NCT03675815 | Body Composition Sub-study of the D2EFT Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675815">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675815</a>                                                                                                                                                                                                | Keine RCT                  |
| (445) | NCT03682848 | Safety and Efficacy of Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) in Therapy-naïve Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adolescents. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03682848">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03682848</a>                                                                                                        | Keine RCT                  |
| (446) | NCT03683524 | Efficacy and Safety of a Simplification Treatment Based on Dolutegravir and Darunavir / Cobicistat vs Usual Treatment in Suppressed HIV-1-infected Patients With Multidrug Resistance. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03683524">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03683524</a>                                                        | Andere Patientenpopulation |
| (447) | NCT03685500 | A Clinical Trial to Evaluate the Reversibility of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir CNS-Related Neurotoxicity After Switching to Tenofovir/Alafenamide/Emtricitabine/Darunavir/Cobicistat (TAF/FTC/DRV/c). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685500">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685500</a>                                     | Andere Patientenpopulation |
| (448) | NTR7122     | DoRa studie. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7122">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7122</a>                                                                                                                                                                                                                                          | Keine RCT                  |
| (449) | PER-019-15  | A PHASE 2B RANDOMIZED, ACTIVE-CONTROLLED, STAGED, OPEN-LABEL TRIAL TO INVESTIGATE SAFETY AND EFFICACY OF BMS-955176 IN COMBINATION WITH DOLUTEGRAVIR AND ATAZANAVIR (WITH OR WITHOUT RITONAVIR) IN TREATMENT-EXPERIENCED HIV-1 INFECTED ADULTS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-019-15">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-019-15</a> | Andere Patientenpopulation |

| Nr.                  | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschlussgrund               |
|----------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (450)                | PER-030-16     | A PHASE III, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTRE, PARALLEL-GROUP, NON-INFERIORITY STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF DOLUTEGRAVIR PLUS LAMIVUDINE COMPARED TO DOLUTEGRAVIR PLUS TENOFOVIR/EMTRICITABINE IN HIV-1-INFECTED TREATMENT-NAÏVE ADULTS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-030-16">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-030-16</a>                 | Andere Vergleichsintervention |
| (451)                | PER-052-14     | A PHASE 3B, RANDOMISED, OPEN-LABEL STUDY OF THE ANTIVIRAL ACTIVITY AND SAFETY OF DOLUTEGRAVIR COMPARED TO LOPINAVIR/RITONAVIR BOTH ADMINISTERED WITH DUAL NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR THERAPY IN HIV-1 INFECTED ADULT SUBJECTS WITH TREATMENT FAILURE ON FIRST LINE THERAPY. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-052-14">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-052-14</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (452)                | PER-069-14     | A PHASE IIIB, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF DOLUTEGRAVIR OR EFAVIRENZ EACH ADMINISTERED WITH TWO NRTIS IN HIV-1-INFECTED ANTIRETROVIRAL THERAPY-NAÏVE ADULTS STARTING TREATMENT FOR RIFAMPICIN-SENSITIVE TUBERCULOSIS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-069-14">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-069-14</a>                                         | Anderer Publikationstyp       |
| (453)                | RBR-3m6cny     | Comparative efficacy and safety study of dolutegravir and lopinavir/ritonavir in second-line treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3m6cny">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3m6cny</a>                                                                                                                                                                                     | Andere Patientenpopulation    |
| <b>PharmNet.Bund</b> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                               |
| (454)                | 2008-006158-16 | Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregNAnt women (PANNA). PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>                                                                                                                                                           | Keine RCT                     |
| (455)                | 2009-010269-21 | A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects.. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>                                                             | Andere Intervention           |

| Nr.   | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund               |
|-------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (456) | 2009-017950-11 | A Phase III, randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50 mg once daily to raltegravir 400 mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects.. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>                                                                                                                                                                                              | Andere Vergleichsintervention |
| (457) | 2014-002632-14 | A randomised trial of dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy vs. standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or switching to second-line ART. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Andere Patientenpopulation    |
| (458) | 2014-003304-73 | A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT1 and GT2 Infection - MK-5172/MK-3682 in Kombination mit MK-8742 oder MK-8408 bei Patienten mit einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus vom Genotyp 1 oder 2. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>                                                                                                                                           | Andere Patientenpopulation    |
| (459) | 2014-003347-35 | A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3, GT4, GT5 and GT6 Infection - Randomisierte, offene klinische Prüfung der Phase II zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von MK-5172/MK-3682 in Kombination mit MK-8742 oder MK-8408 bei Patienten mit einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus vom Genotyp 3, 4, 5, und 6. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (460) | 2014-005147-40 | A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>                                                                                                                                                                                                          | Andere Patientenpopulation    |

| Nr.   | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund               |
|-------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (461) | 2014-005148-16 | A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> | Andere Patientenpopulation    |
| (462) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>                               | Andere Intervention           |
| (463) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>                                                                      | Andere Vergleichsintervention |
| (464) | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>                      | Andere Patientenpopulation    |
| (465) | 2015-004401-17 | A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus lamivudine in HIV-1 infected adults who are virologically suppressed. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>                                                               | Andere Patientenpopulation    |
| (466) | 2015-004418-95 | A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naïve adults. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>                         | Andere Vergleichsintervention |



| Nr.   | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund               |
|-------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (467) | 2015-005238-23 | A phase 2a, randomized study of the combination of romidepsin and 3BNC117 to evaluate the effects on the HIV-1 reservoir (ROADMAP). PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>                                                                                                                                                                                                                                 | Andere Patientenpopulation    |
| (468) | 2016-000459-28 | A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naïve adults. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>                                                                                         | Andere Vergleichsintervention |
| (469) | 2016-001646-25 | A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open- Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch from an Integrase Inhibitor Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naïve Adult Participants. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>  | Anderer Publikationstyp       |
| (470) | 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 Disoproxil Fumarate to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> | Andere Patientenpopulation    |

**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 4-134 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 4-134 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 007

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>2 b</b>         | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen                                                            | Dosisfindungsstudie zum Vergleich der Sicherheit und antiretroviralen Wirkung von MK-1439 in Kombination mit Truvada und Efavirenz in Kombination mit Truvada bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten mit humanem Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) Infektion.<br>Hypothese: Doravirin in der finalen Dosierung ist Efavirenz überlegen, beides in Kombination mit Truvada, gemessen an der Anzahl der Patienten mit zentralem Nervensystem (ZNS)-Ereignissen zu Woche 8. Kann die Überlegenheit zu Woche 8 gezeigt werden, wird dieselbe Hypothese zu Woche 24 getestet. |
| <b>Methoden</b>    |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>3</b>           | Studiendesign                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | Phase 2b, Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, zweiteilige Dosisfindungsstudie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1:1 in Teil 1 und 1:1 in Teil 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Das ursprüngliche Protokoll vom 16.03.2012 wurde neunmal berichtigt, wobei nur die Amendments 4, 7 und 9 für diese Studie implementiert wurden:<br><u>Amendment 4 vom 25.06.2012 (global):</u><br>Dieses Amendment wurde verfasst, um die Röntgenaufnahme der Brust aus dem Protokoll zu entfernen. Die Kriterien für den Einschluss in die Studie wurden als ausreichend angesehen, um geeignete Patienten für die Aufnahme in die Studie zu bestimmen; daher wurde bestätigt, dass die Röntgenaufnahme der Brust nicht erforderlich war. Zusätzlich wurde ein                     |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                   | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                    | <p>Protokoll-Klärungsschreiben vom 05.09.2012 hinzugefügt, um die Dosierungsanweisungen der Flaschen E und F in der Studie zu erklären.</p> <p><u>Amendment 7 vom 17.10.2012 (global):</u><br/>Dieses Amendment wurde verfasst, um starke Induktoren von CYP3A4 und starke Inhibitoren von CYP3A als verbotene Medikamente hinzuzufügen. Darüber hinaus wurden Klarstellungen aus den Protokoll-Klärungsschreiben vom 22.03.2012, 01.08.2012 und 05.09.2013 in das Protokoll aufgenommen. Die Klärung von HIV zum spezifischeren Begriff HIV-1, eine vollständige körperliche Untersuchung einschließlich Vitalparameter, die Definition von des Begriffs „sexuelle Abstinenz“ in den Einschlusskriterien und Klarstellungen zu den Abschnitten der statistischen Analyse wurden ebenfalls hinzugefügt.</p> <p><u>Amendment 9 vom 05.12.2012 (Frankreich):</u><br/>Dieses Amendment wurde verfasst, um den Anforderungen der französischen Regulierungsbehörde zu entsprechen, dass die Einschlusskriterien für die CD4-Zellzahl des Screenings auf <math>\geq 200</math> Zellen/mm<sup>3</sup> aktualisiert werden müssen.</p> |
| <b>4</b>          | Probanden / Patienten                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>4a</b>         | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männliche oder weibliche Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. Der Patient erteilt eine schriftliche Einwilligungserklärung für die Studie. Der Patient stimmt auch der zukünftigen biomedizinischen Forschung (FBR) zu; kann jedoch an der Hauptstudie teilnehmen, ohne an der FBR teilzunehmen.</li> <li>2. Der Patient ist HIV-1-positiv, durch einen positiven enzymgebundenen Immunosorbent-Assay bestimmt und hat eine Screening-Plasma-HIV-1-RNA <math>\geq 1.000</math> Kopien/ml (Zentrallabor) innerhalb von 45 Tagen vor der Behandlungsphase dieser Studie.</li> <li>3. Der Patient hat eine Screening-CD4-Zellzahl <math>\geq 100</math> Zellen/mm<sup>3</sup> (Zentrallabor) innerhalb von 45 Tagen vor der Behandlungsphase dieser Studie.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>4. Der Patient ist nicht antiretroviral vorbehandelt</p> <p>5. Der Patient hatte die folgenden Laborwerte innerhalb von 45 Tagen vor der Behandlungsphase dieser Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Serumkreatinin innerhalb normaler Grenzwerte</li> <li>b. Internationales normiertes Verhältnis <math>\leq 1,2</math>.</li> <li>c. Urinanalyse innerhalb normaler Grenzwerte.<br/><u>Hinweis:</u> Klinisch unbedeutende Anomalien bei der Urinanalyse können nach einem erneuten Test zugelassen werden, sofern diese pro Prüfer als klinisch unbedeutend dokumentiert werden.</li> <li>d. Hämoglobin <math>\geq 9,0</math> g/dl (bei Frauen) oder <math>\geq 10,0</math> g/dl (bei Männern).</li> <li>e. Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>f. Blutplättchenzahl <math>\geq 100.000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>g. Gesamtserum Bilirubin kleiner oder gleich der ULN.</li> <li>h. Alkalische Phosphatase <math>&lt; 1,5\text{xULN}</math>.</li> <li>i. Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) <math>&lt; 1,5\text{xULN}</math>.</li> </ul> <p>6. Nach Ansicht des Prüfers sollte der Patient zum Zeitpunkt des Studienbeginns als klinisch stabil angesehen werden, ohne Anzeichen oder Symptome einer akuten Infektion; d.h. der klinische Status und alle chronischen Medikamente sollten mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung in dieser Studie unverändert bleiben.</p> <p>7. Patienten mit reproduktivem Potenzial stimmen folgendem zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die sexuelle Abstinenz steht im Einklang mit dem bevorzugten und normalen Lebensstil des Patienten</li> <li>• Persönlicher Gebrauch (oder Partnereinsatz) von zwei akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung während der gesamten Studie und für 12 Wochen nach der Studie. Akzeptierte Methoden der Empfängnisverhütung sind: orale</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>Verhütungsmittel, Intrauterinpessar, Diaphragma mit Spermizid, Verhütungsschwamm, Kondom, implantierbare Verhütungsmittel und Vasektomie</p> <p><u>Hinweis:</u> Ein Patient, der kein reproduktives Potenzial hat, der nicht sexuell aktiv ist, dessen aktueller Partner nicht reproduktionsfähig ist oder dessen sexuelle Aktivität ausschließlich homosexuell ist, kann auf den Einsatz von Verhütungsmitteln verzichten. Ein Patient, der kein reproduktives Potenzial hat, ist definiert als ein Patient, der die folgenden Punkte erreicht hat/erfüllt: Menopause (keine Menstruation für 1 Jahr), Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie, Eileiterligationen oder eine erfolgreiche Vasektomie. Eine erfolgreiche Vasektomie ist definiert als: (1) mikroskopische Dokumentation der Azoospermie, oder (2) eine Vasektomie vor mehr als 2 Jahren ohne daraus resultierender Schwangerschaft trotz sexueller Aktivität nach der Vasektomie.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männliche Patienten, die planen, während der Studie und/oder 12 Wochen danach zu schwängern oder Spermien zu spenden. Weibliche Patienten, die schwanger sind oder stillen oder die während der Studie und/oder 12 Wochen danach eine Empfängnis oder Eizellenspende erwarten.</li> <li>2. Der Patient hat zugelassene oder experimentelle antiretrovirale Mittel erhalten oder es wird erwartet, dass er diese Medikamente (über die in diesem Protokoll als Studienmedikamente beschriebenen hinaus) während der Dauer der Studie erhält.</li> <li>3. Der Patient hat innerhalb eines Monats vor der Behandlung in dieser Studie Immunmodulatoren oder eine immunsuppressive Therapie eingesetzt. Kurze Kortikosteroidverläufe (z.B. bei Asthma-Exazerbationen) sind erlaubt.</li> <li>4. Der Patient verlangt oder wird voraussichtlich eines der in</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>Abschnitt 3.2.1 des Protokolls aufgeführten verbotenen Medikamente benötigen.</p> <p>5. Der Patient wurde wegen einer anderen Virusinfektion als HIV-1, wie z.B. Hepatitis B, mit einem Mittel behandelt, das gegen HIV-1 wirksam ist, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Adefovir, Tenofoviridisoproxilfumarat, Lamivudin, Emtricitabin oder Entecavir.</p> <p><u>Hinweis:</u> Patienten können eingeschlossen werden, wenn die Behandlung vor der Diagnose von HIV-1 stattgefunden hat.</p> <p>6. Der Patient weist eine signifikante Überempfindlichkeit oder andere Kontraindikationen gegenüber einer der Komponenten der Studienmedikamente auf (Emtricitabin, Tenofovir Disoproxil-Fumarat und/oder Efavirenz).</p> <p>7. Der Patient hat eine dokumentierte oder bekannte HIV-1-Resistenz gegen Emtricitabin, Tenofovir-Disoproxil-Fumarat und/oder Efavirenz, basierend auf einer genotypischen Resistenzanalyse.</p> <p>8. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Nieren- oder Harnwegsobstruktionserkrankungen, benötigt eine Dialyse (Hämodialyse, kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse oder andere Formen der Dialyse) oder hat zum Zeitpunkt des Screenings eine berechnete Kreatinin-Clearance (Cl-Cr) von <math>\leq 80</math> ml/min, basierend auf der folgenden Cockcroft-Gault Gleichung (und dem 0,85-fachen dieses Wertes für Frauen):</p> $\text{Cl-Cr (ml/min)} = ([140 - \text{Alter}] \times \text{Gewicht [in kg]} / (72 \times \text{Serumkreatinin [in mg/dl]}))$ <p>9. Patienten mit aktiver Hepatitis C Virus (HCV)-Koinfektion (definiert als nachweisbare HCV-RNA) oder Hepatitis B Virus (HBV)-Koinfektion (definiert als HBV Oberflächenantigen (HBsAg)-positiv). Patienten mit einer vorhergehenden/inaktiven HCV-Infektion (definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA) oder einer vergangenen HBV-Infektion (definiert</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                           | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                            | <p>als HBsAg-negativ und HBsAb-positiv) können aufgenommen werden.</p> <p>10. Der Patient hat in der Vergangenheit Alkohol- oder anderen Drogenmissbrauch begangen, der nach Ansicht des Prüfers die Einhaltung des Protokolls oder die Sicherheit der betreffenden Person beeinträchtigen würde.</p> <p>11. Der Patient hat eine Erkrankung oder eine Anomalie in den Laborwerten vor Studienbeginn oder eine Vorgeschichte einer Krankheit, die nach Ansicht des Prüfers die Ergebnisse der Studie verfälschen oder ein zusätzliches Risiko bei der Verabreichung der Studienmedikamente für den Patienten darstellen könnte.</p> <p>12. Der Patient hat innerhalb eines Monats nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung an einer Studie mit einer Prüfverbindung/-vorrichtung teilgenommen oder erwartet die Teilnahme an einer solchen Studie mit einer Prüfverbindung / -vorrichtung im Laufe dieser Studie.</p> |
| 4b                | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung                                                        | Die Studie wurde an 73 zugelassenen Zentren durchgeführt, die mit Studienmedikamenten ausgestattet waren: 6 in Australien, 2 in Belgien, 3 in Kanada, 6 in Frankreich, 9 in Deutschland, 4 in den Niederlanden, 2 in Polen, 3 in Puerto Rico, 4 in Rumänien, 4 in Russland, 5 in Spanien und 25 in den USA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 5                 | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p><u>Teil 1: Dosisfindungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doravirin 25 mg</li> <li>• Doravirin 50 mg</li> <li>• Doravirin 100 mg</li> <li>• Doravirin 200 mg</li> </ul> <p>verabreicht jeweils einmal täglich am Morgen, unabhängig von einer Mahlzeit, in Kombination mit Truvada einmal täglich am Morgen mit einer Mahlzeit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efavirenz 600 mg</li> </ul> <p>einmal täglich zur Schlafenszeit auf nüchternen Magen in Kombination mit Truvada</p> <p><u>Teil 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doravirin 100 mg</li> </ul> <p>verabreicht einmal täglich am Morgen, unabhängig von einer Mahlzeit, in Kombination mit Truvada einmal täglich am Morgen mit einer Mahlzeit</p>                                                                                                                                                       |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Efavirenz 600 mg</li> </ul> einmal täglich zur Schlafenszeit auf nüchternen Magen in Kombination mit Truvada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>6</b>          | Zielkriterien                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>6a</b>         | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><b>Primäre Zielkriterien:</b></p> <p><u>Teil 1:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Doravirin in den untersuchten Dosen im Vergleich zu Efavirenz, jeweils in Kombination mit Truvada nach 24 Wochen.</li> <li>2. Bewertung der antiretrovirale Aktivität von Doravirin, in den untersuchten Dosen, im Vergleich zu Efavirenz, jeweils in Kombination mit Truvada nach 24 Wochen, gemessen am Anteil der Patienten mit HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA) &lt; 40 Kopien/ml zu Woche 24.</li> </ol> <p><u>Teil 1 und Teil 2 kombiniert:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Doravirin in der endgültigen gewählten Dosis im Vergleich zu Efavirenz, jeweils in Kombination mit Truvada nach 24 Wochen.</li> <li>2. Bewertung der Nebenwirkungen auf das ZNS, die mit der Verwendung der endgültigen gewählten Dosis von Doravirin im Vergleich zu Efavirenz verbunden sind, jeweils in Kombination mit Truvada, gemessen am Anteil der Patienten mit ZNS-Ereignissen in Woche 8 und in Woche 24.</li> <li>3. Bewertung der antiretroviralen Aktivität von Doravirin in der endgültigen gewählten Dosis im Vergleich zu Efavirenz, jeweils in Kombination mit Truvada nach 24 Wochen, gemessen am Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA &lt; 40 Kopien/ml zu Woche 24.</li> </ol> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <p><u>Teil 1:</u></p> Bewertung der antiretroviralen Aktivität und immunologischen Wirkung von Doravirin in den untersuchten Dosen im Vergleich zu Efavirenz, jeweils in Kombination mit Truvada nach 24 Wochen, gemessen an a) dem Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                 | <p>&lt; 200 Kopien/ml zu Woche 24 und<br/>b) Veränderung der CD4-Zellzahl von Baseline zu Woche 24.</p> <p><u>Teil 1 und Teil 2 kombiniert:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bewertung der antiretroviralen Aktivität und immunologischen Wirkung von Doravirin, in der endgültigen gewählten Dosis, im Vergleich zu Efavirenz, jeweils in Kombination mit Truvada nach 24 Wochen, gemessen an a) dem Anteil der Personen mit HIV-1 RNA &lt; 200 Kopien/ml in Woche 24, und b) Veränderung der CD4-Zellzahl von Baseline zu Woche 24.</li> <li>2. Bewertung der Sicherheit, antiretroviralen Aktivität und immunologischen Wirkung von Doravirin, in der endgültigen gewählten Dosis, im Vergleich zu Efavirenz, jeweils in Kombination mit Truvada nach 48 und 96 Wochen.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p><u>Compliance zur Studienbehandlung:</u><br/>Die Berechnung der Compliance zur Studienbehandlung wurde geändert; die Definition der "Anzahl der Tage, an denen eine Therapie durchgeführt werden sollte" wurde am 26.11.2013 aktualisiert, was zu Änderungen an der geplanten Analyse führte.</p> <p><u>Vordefinierte Grenzen der Veränderung:</u><br/>Es wurde eine Änderung an der Version der DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS vorgenommen, die in der Studie verwendet wurde. Die im Protokoll zitierte Originalversion 1.0 wurde nach der Veröffentlichung der neuen Version im November 2014 auf die Version 2.0 aktualisiert.</p> <p><u>FDA Snapshot Methode:</u><br/>Die Snapshot Methode wurde als unterstützende Analyse hinzugefügt, um das virologische Ergebnis der Studie zu bewerten, wie in der FDA Guidance For Industry empfohlen.</p> <p><u>Virologisches Versagen gemäß Protokoll:</u><br/>Es wurde eine Änderung der Definition des virologischen Versagens vorgenommen. Patienten, die die Studie vor der 24. Woche abgebrochen haben, wurden nicht als Versager betrachtet. Zusätzlich wurde zugelassen, dass Rebounder in der</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                    | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                     | <p>ersten von zwei aufeinanderfolgenden Messungen der HIV-1 RNA <math>\geq 40</math> Kopien/ml zu oder nach Woche 24 haben durfte.</p> <p><u>Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen:</u><br/> Ein Endpunkt von <math>&lt; 50</math> Kopien/ml wurde historisch verwendet und wird weiterhin als primärer Endpunkt in klinischen Studien mit antiretroviralen Therapien verwendet. Daher wurde zusätzlich zum primären Wirksamkeitsendpunkt des Anteils der Patienten, die HIV-1 RNA <math>&lt; 40</math> Kopien/ml erreichen, auch der Anteil der Patienten, die HIV-1 RNA <math>&lt; 50</math> Kopien/ml erreichen, erfasst, um einen Vergleich der Wirksamkeit zwischen klinische Studien zu HIV-1 zu ermöglichen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 7                 | Fallzahl                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 7a                | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p><u>Teil 1:</u><br/> Es wurden ungefähr 200 Patienten auf die vier Dosisgruppen von Doravirin und die Efavirenz-Gruppe randomisiert. Diese Studie wurde nicht ausreichend gepowert, um eine klinisch relevante minimale Differenz (Delta) zwischen einer bestimmten Doravirin-Dosisgruppe und der Efavirenz-Gruppe für den Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen auszuschließen. Eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 10-12 Prozentpunkten wird typischerweise für eine Phase-3-Studie empfohlen. Um ein so geringes Delta auszuschließen, werden wesentlich mehr Probanden benötigt. Mit 40 Patienten pro Arm kann mit 80 % Power und 95 % Sicherheit festgestellt werden, dass der Unterschied zwischen den Anteilen der Patienten, die zu Woche 24 eine HIV-1 RNA <math>&lt; 40</math> Kopien/ml erreichen, zwischen einer bestimmten Doravirin-Behandlungsgruppe und der Efavirenz-Gruppe nicht mehr als 25,1 Prozentpunkte betrug, während die wahren Anteile tatsächlich 80 % in jeder Behandlungsgruppe entsprachen. Die primären Sicherheitsziele wurden durch klinisches Urteil auf der Grundlage der gesammelten Sicherheitsdaten bewertet. Es wurde eine Inzidenz von UE unter Doravirin angenommen, die der Inzidenz unter Efavirenz entspricht. Ausgehend von einer hinreichenden Häufigkeit von UE, die bei 20 % der Patienten auftreten, die entweder eine</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>bestimmte Dosis Doravirin oder Efavirenz erhalten, war die Studie zu 80 % gepowert und hat einer 95 %igen Sicherheit, um festzustellen, dass der wahre Unterschied in den Anteilen der Patienten mit UE zwischen einer bestimmten Doravirin-Behandlungsgruppe und der Efavirenz-Gruppe nicht mehr als 25,1 Prozentpunkte betrug, d.h. die Wahrscheinlichkeit (Power), dass die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für die wahre Differenz in den UE (Doravirin minus Efavirenz) nicht mehr als 25,1 Prozentpunkte betrug, betrug 80 %.</p> <p><u>Teil 1 und Teil 2 kombiniert:</u><br/> Daten von Patienten, die in Teil 1 auf die endgültige ausgewählte Dosis von Doravirin oder Efavirenz randomisiert wurden, wurden mit Teil 2-Daten für alle Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen gepoolt. Es wurden ungefähr 100 Patienten auf die endgültige ausgewählte Dosis von Doravirin und die Efavirenz-Gruppe randomisierte. Mit 100 Patienten pro Arm kann mit 80 % Power und 95 % Sicherheit festgestellt werden, dass der Unterschied im Anteil der Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 40 Kopien/ml zwischen der endgültigen Doravirin-Dosisgruppe und der Efavirenz-Gruppe zu Woche 24 erreichen, nicht mehr als 15,8 Prozentpunkte betrug, obwohl die wahren Anteile tatsächlich 80 % in jeder Behandlungsgruppe entsprachen. Ausgehend von einer hinreichenden Häufigkeit von UE, die bei 20 % der Patienten auftreten, die entweder eine bestimmte Dosis Doravirin oder Efavirenz erhalten, war die Studie zu 80 % gepowert, mit einer 95 %igen Sicherheit festzustellen, dass der wahre Unterschied in den Anteilen der Patienten mit UE zwischen einer bestimmten Doravirin-Behandlungsgruppe und der Efavirenz-Gruppe nicht mehr als 15,8 Prozentpunkte betrug. Ausgehend von einer hinreichenden Häufigkeit von ZNS zu Woche 8, die bei 20 % der Patienten, die die endgültig ausgewählte Dosis Doravirin und 52 % der Patienten, die Efavirenz erhalten auftreten, war die Studie zu &gt; 99 % gepowert, mit einer 95 %igen Sicherheit festzustellen, dass die endgültig ausgewählte Doravirin-Dosis eine signifikant niedrigere ZNS-Ereignisrate hat als Efavirenz. Ausgehend von einer ZNS-Ereignisrate von 30 % für</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                 | Doravirin und 50 % für Efavirenz liefern 100 Patienten pro Arm 83 % Power, mit 95 % Sicherheit, um die Überlegenheit von Doravirin gegenüber Efavirenz nachzuweisen.                                                                                                                                                         |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch                                                                                                                                           | Keine Zwischenanalysen                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                                                                                                                                                                                | IVRS/IWRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)                                                                                                                                                                                       | Die Randomisierung wurde stratifiziert nach HIV-1-RNA beim Screening.                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | <u>Teil 1:</u><br>Alle 210 in Frage kommenden Patienten wurden per IVRS auf eine von fünf Behandlungsgruppen randomisiert. Jedem Patienten wurde eine Zuordnungsnummer zugeordnet.<br><u>Teil 2:</u><br>Weitere 132 Patienten wurden per IVRS auf eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert.                             |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?                                                            | IVRS/IWRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>11</b>         | Verblindung                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | <u>Teil 1 und Teil 2:</u><br>a) Ja<br>b) Ja<br>c) Ja<br>Nach der primären Analyse zu Woche 24 wurde die Studie für den Sponsor entblindet, mit Ausnahme einer begrenzten Gruppe von Sponsor-Mitarbeitern, die auf der Probandenebene verblindet blieben und weiterhin für die Integrität der Datenbank verantwortlich waren. |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen                                                                                                                                                                                 | Doravirin und Efavirenz (und passende Placebos) wurden in verblindeten Flaschen verteilt. Die Behandlung mit Truvada war offen und erforderte keine Verblindung.                                                                                                                                                             |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien                                                                                                                                                                   | <b>Populationen</b><br><u>Full-Analysis-Set (FAS):</u><br>Die FAS-Population ist die Primärpopulation für die Analyse von Wirksamkeitsdaten in dieser Studie, sowohl für Teil 1 als auch für Teil 1 und Teil 2 kombinierte Analysen. Die FAS-Population                                                                      |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>besteht aus allen randomisierten Probanden, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mindestens eine Dosis einer verblindeten Studienmedikation erhielten</li> <li>• mindestens eine Beobachtung nach Randomisierung für den Analyseendpunkt nach mindestens einer Dosis einer Studienmedikation haben</li> <li>• Baseline-Daten zu allen Analysen, die Baseline-Daten erfordern, haben.</li> </ul> <p>Die Patienten wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, der sie für die Analyse der Wirksamkeitsdaten unter Verwendung der FAS-Population zugeordnet wurden.</p> <p><u>All Subjects as Treated (ASaT):</u><br/> Die ASaT-Population wurde für die Analyse der Sicherheitsdaten in dieser Studie verwendet, sowohl für Teil 1 als auch für Teil 1 und Teil 2 kombinierte Analysen. Die ASaT-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, die der Studienmedikation entspricht, die sie tatsächlich für die Analyse von Sicherheitsdaten anhand der ASaT-Population erhalten haben. Patienten, die während der gesamten Behandlungszeit eine falsche Studienmedikation eingenommen haben, sollten in die Behandlungsgruppe aufgenommen werden, die der tatsächlich eingenommenen Studienmedikation entspricht. Andernfalls sollten die Patienten in die Behandlungsgruppe aufgenommen werden, in die sie randomisiert wurden. In dieser Studie nahm kein Patient während der gesamten Behandlungsdauer eine falsche Studienmedikation ein, daher war die Behandlungsgruppe, die den tatsächlich erhaltenen Studienmedikationen entsprach, für alle Patienten die gleiche wie die Behandlungsgruppe, in die die Person randomisiert wurde. Nur die UE, die während der Einnahme einer Studienmedikation oder innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation auftraten, wurden in die Analyse einbezogen.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>Mindestens eine Labor- oder Vitalparameter-Messung, die nach mindestens einer Dosis einer Studienmedikation durchgeführt wurde, war für die Einbeziehung in die Analyse jedes einzelnen spezifischen Parameters erforderlich. Um die Veränderung gegenüber der Baseline zu beurteilen, war auch eine Baseline-Messung erforderlich.</p> <p><b>Fehlende Werte</b></p> <p>Es wurden drei Ansätze zur Handhabung von fehlenden Werten angewendet:</p> <p>Im Allgemeinen betrachtet der</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OF-Ansatz einen virologischen Versagensendpunkt, der sich auf die antiretrovirale Wirkung der Behandlung konzentrierte</li> <li>• TRD=F-Ansatz einen Therapieversagensendpunkt, der zusätzlich auch die Verträglichkeit berücksichtigte</li> <li>• NC=F-Ansatz einen Studienversagensendpunkt, der auch von der Durchführung der Studie abhing.</li> </ul> <p>Sowohl für Teil 1 als auch für Teil 1 und Teil 2 kombiniert wurde der NC=F-Ansatz als primärer Ansatz für die Analyse in Bezug auf den Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (HIV-1 RNA &lt; 40 und &lt; 200 Kopien/ml) verwendet. Zusätzlich wurden weitere Sensitivitätsanalysen mit TRD=F- und OF-Ansätzen durchgeführt.</p> <p>Der OF-Ansatz wurde für die Berechnungen der Veränderung ab Baseline der CD4-Zellzahlen verwendet. Im Rahmen dieses Ansatzes wurden die Baseline-Werte von Patienten, die aufgrund mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben, in der Analyse weiter mit einbezogen.</p> <p><b>Demografie und Baseline Charakteristika</b></p> <p>Die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen für jedes relevante Merkmal wurde durch die Verwendung von deskriptiven Statistiken bewertet. Es wurden keine statistischen Hypothesentests zu diesen Merkmalen durchgeführt. Anzahl und der prozentuale Anteil gescreenter,</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>randomisier Patienten, Hauptgründe für das Scheitern des Screenings und der Hauptgrund für Abbrüche wurden dargestellt. Demographische Variablen (z.B. Alter, Geschlecht und Rasse, Region usw.), Baseline-Charakteristiken, primäre und sekundäre Diagnosen sowie vorherige und begleitende Therapien wurden je nach Behandlungsgruppe mit Hilfe von deskriptiven Statistiken für kontinuierliche oder kategorische Variablen zusammengefasst. Zusammenfassende Statistiken über die Ausgangsmerkmale der Erkrankung, die als Wirksamkeitsparameter verwendet werden, wie HIV-1 RNA und CD4 Zellzahl, wurden ebenfalls dargestellt.</p> <p><b>Wirksamkeitsanalyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Virologisches Ansprechen:</u> Die Anteile der Patienten mit virologischem Ansprechen (Plasma-HIV-1-RNA &lt; 40 Kopien/ml; HIV-1-RNA &lt; 200 Kopien/ml) wurden zu jedem Zeitpunkt analysiert. Der Abbott Real Time Assay, der eine zuverlässige Quantifizierung von 40 Kopien/ml zulässt, wurde für Blutproben durchgeführt, die bei jeder Untersuchung entnommen wurden. Das primäre Zielkriterium wurde anhand des Anteils der Patienten bewertet, die in Woche 24 HIV-1-RNA &lt; 40 Kopien/ml erreichten.</li> <li>• <u>Veränderung der CD4-Zellzahl:</u> Die Veränderung ab Baseline der CD4-Zellzahlen zu jedem Zeitpunkt mit primärem Interesse zu Woche 24 wurde analysiert. Für die Berechnung wurden Baseline-Werte als Tag 1-Wert für jeden Patienten definiert. In dem seltenen Fall, dass Daten für diesen Besuch fehlten, wurde der beim letzten Screening-Besuch erhaltene Wert als Baseline verwendet. Diese Regel wurde auch auf die Baseline für andere Laboruntersuchungen angewendet.</li> <li>• <u>Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens:</u> Für Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 40 Kopien/ml erreichten, war die Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens (TLOVR) die Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten von zwei aufeinanderfolgenden Werten</li> </ul> |

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>(mindestens eine Woche auseinander) über der Testgrenze von 40 Kopien/ml nach Erreichen der HIV-1 RNA &lt; 40 Kopien/ml; für Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 40 Kopien/ml erreichten und aufrechterhielten, wurde sie beim letzten verfügbaren Besuch zensiert; für Patienten, die die HIV-1 RNA-Werte &lt; 40 Kopien/ml nicht erreichten, war TLOVR zu Woche 0. TLOVR wurde nur für die kombinierten Daten von Teil 1 und Teil 2 analysiert. Eine ähnliche Analyse von TLOVR basierend auf HIV-1 RNA <math>\geq</math> 200 Kopien/ml wurde ebenfalls durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Virologisches Versagen:</u> Das virologische Versagen war definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Non-Responder: Patienten, die bis Woche 24 nie HIV-1 RNA &lt; 40 Kopien/ml erreichten oder</li> <li>○ Rebounder: Patienten, die nach einem ersten Ansprechen der HIV-1-RNA &lt; 40 Kopien/ml, in oder nach Woche 24 zwei aufeinanderfolgende Messungen der HIV-1-RNA <math>\geq</math> 40 Kopien/ml im Abstand von mindestens einer Woche hatten.</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Anzahl der virologischen Versager in jeder Behandlungsgruppe wurde zusammengefasst. Virologisches Versagen auf Basis der HIV-1 RNA <math>\geq</math> 200 Kopien/ml-Schwelle wurden ebenfalls zusammengefasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Resistenz:</u> Patienten, die virologische Versager mit verfügbaren Blutproben (z.B. mit RNA &gt; 400 Kopien/ml) für die Resistenzprüfung waren, wurden für die Entwicklung der Resistenz gegen Studienmedikamente bewertet. Es wurden genotypische und phänotypische Resistenzdaten von Patienten mit virologischem Versagen zusammengefasst.</li> </ul> <p><b>Sicherheitsanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Unerwünschte Ereignisse:</u> Die folgenden klinischen und labortechnischen Nebenwirkungen wurden zusammengefasst:</li> </ul> |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit mindestens einem UE</li> <li>○ Patienten mit mindestens einem UE im Zusammenhang mit einer Studienmedikation</li> <li>○ Patienten mit mindestens einem SUE</li> <li>○ Patienten mit mindestens einem SUE im Zusammenhang mit einer Studienmedikation</li> <li>○ Patienten, die eine Studienmedikation aufgrund von UE abbrechen.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>ZNS-Ereignisse:</u> Der Anteil der Patienten mit ZNS-Ereignissen bis Woche 8 und bis Woche 24 wurde nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. ZNS-Ereignisse wurden definiert als MedDRA (Version 14.1) Begriffe von Depression, Alptraum, Verwirrheitszustand, Suizidgedanken, Nervensystemstörung, psychotische Störung, abnormale Träume, Suizidversuch, akute Psychose, Delirium, getrübler Bewusstseinszustand, Halluzination, Halluzinationen auditiv, Halluzinationen visuell, vollendeter Suizid, selbstmörderisches Verhalten, endogene Depression, depressive Verstimmung, Depressivsymptom, Schlaflosigkeit, Aufmerksamkeitsstörungen, Somnolenz, Schwindelgefühl oder Konzentrationsstörungen. Alle diese Ereignisse wurden zusammengefasst und als ZNS-Ereignisse bewertet. Diese Liste der ZNS-Ereignisse wurde möglicherweise aktualisiert, wenn sich die Ereignisbegriffe durch eine aktualisierte Version von MedDRA geändert haben.</li> <li>• <u>Vordefinierte Änderungsgrenzen für Laborparameter:</u> Für die Zusammenfassung der Laboruntersuchungen müssen die Patienten sowohl eine Baseline- als auch eine Folgemessung zur Behandlung erhalten haben. Die Laborwerte der Patienten (basierend auf den anormalen Behandlungswerten) wurden danach klassifiziert, ob sie außerhalb des PDLG lagen oder nicht. Diese Werte</li> </ul> |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                              | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                               | <p>wurden gezählt, wenn sie im Vergleich zum Baseline-Wert oder Vorbehandlungswert in einen ungewöhnlicheren Grad fielen. Die Kriterien wurden aus der Aufteilung der AIDS-Tabelle für die GRADING THE SEVERITY OF ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS, Veröffentlichungsdatum: November 2014 angepasst. Hinweis: Version 1 (August 2009) wurde als Richtlinie zur Überwachung der Sicherheit während der Durchführung der Studie verwendet; die Ergebnisse werden jedoch auf der Grundlage der oben genannten neuesten Version präsentiert. Es wurde eine Liste der Probanden erstellt, die die Kriterien erfüllten.</p> <p><b>Pharmakokinetische Analyse</b></p> <p>Pharmakokinetische Messungen umfassten die Beurteilung der Plasmakonzentrationen von Doravirin.</p> |
| <b>12b</b>        | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen                                                                                                                       | <p>Um die Konsistenz des Behandlungseffekts über verschiedene Subgruppen hinweg zu beurteilen, einschließlich derjenigen, die durch demographische Baseline-Charakteristiken und prognostische Faktoren definiert sind, wurde die Schätzung des Behandlungseffekts zwischen den Gruppen (mit einem nominalen 95 %-KI) für den primären Endpunkt innerhalb jeder Kategorie der folgenden Klassifizierungsvariablen geschätzt: Alter, Geschlecht, Rasse, Region, viraler Subtyp, HIV-1-RNA zu Baseline (&gt; 100.000 oder ≤ 100.000 Kopien/ml) und CD4-Zellzahl zu Baseline (&lt; 200, 200-350 und &gt; 350 Zellen/μl).</p> <p>Diese Subgruppenanalysen wurden für die kombinierten Daten von Teil 1 und Teil 2 (nur mit dem OF-Ansatz) durchgeführt.</p>                  |
| <b>Resultate</b>  |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>13</b>         | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>13a</b>        | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, | <p><u>Teil 1:</u></p> <p>Doravirin 25 mg</p> <p>a) 41<br/>b) 40<br/>c) 40</p> <p>Doravirin 50 mg</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Item <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Charakteristikum                                                                                                       | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden                                                    | a) 43<br>b) 43<br>c) 43<br>Doravirin 100 mg<br>a) 42<br>b) 42<br>c) 42<br>Doravirin 200 mg<br>a) 41<br>b) 41<br>c) 41<br>Efavirenz 600 mg<br>a) 43<br>b) 42<br>c) 42<br><u>Teil 2:</u><br>Doravirin 100 mg<br>a) 66<br>b) 66<br>c) 66<br>Efavirenz 600 mg<br>a) 66<br>b) 66<br>c) 66 |
| <b>13b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>14</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Aufnahme / Rekrutierung                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>14a</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung                 | Screening erster Patient: 15.10.2012<br>Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 22.03.2016                                                                                                                                                                                         |
| <b>14b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde                                                              | Studie abgeschlossen                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ASaT: all subjects as treated; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CD4: Cluster of differentiation 4; Cl-Cr: Kreatinin-Clearance; FAS: full analysis set; FBR: future biomedical research (zukünftige biomedizinische Forschung); HBsAg: HBV surface antigen (HBV Oberflächenantigen); HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C Virus; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Interaktives Web Response System; PDLc: predefined limit of change; RNA: Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal; ZNS: zentrales Nervensystem |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

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

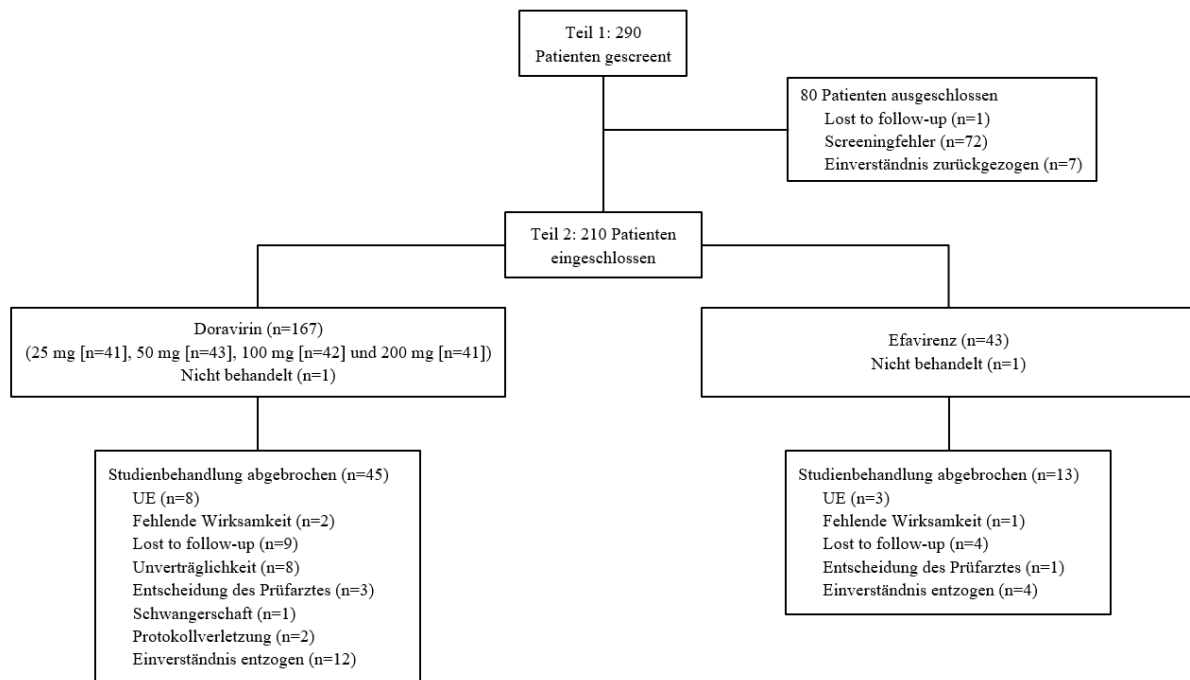


Abbildung 66: Patientenfluss in der Studie 007

Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 021

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>2 b</b>         | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen                                                            | <p>Studie zum Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von MK-1439A einmal täglich und Atripla einmal täglich bei nicht vorbehandelten Patienten mit humanem Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1)-Infektion.</p> <p>Hypothese: MK-1439A einmal täglich ist gegenüber Atripla einmal täglich nicht unterlegen, gemessen an dem Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml (durch den Abbott RealTime HIV-1 Assay) zu Woche 48. Zur Definition der Nichtunterlegenheit wird eine Marge von 10 Prozentpunkten verwendet.</p> <p>MK-1439A einmal täglich ist Atripla einmal täglich überlegen, gemessen an dem Anteil der Patienten mit neuropsychiatrischen unerwünschten Ereignissen (UE) in den folgenden Kategorien bis Woche 48 (die Überlegenheit wird innerhalb der Kategorie sequentiell in der unten angegebenen Reihenfolge getestet): Schwindel, Schlafstörungen und -unterbrechungen sowie veränderte Sensorik.</p> |
| <b>Methoden</b>    |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>3</b>           | Studiendesign                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | Phase III, multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Das ursprüngliche Protokoll vom 14.01.2015 wurde viermal berichtigt:<br/> <u>Amendment 1 vom 18.03.2015:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hinzufügen von Anweisungen zu den Einschlusskriterien, die die Prüfarzte anweisen, den Patienten nach Abschluss der Studie geeignete Hinweise zur Verwendung von Verhütungsmitteln zu geben.</li> <li>Geändertes Ausschlusskriterium, um die Mutationen D67N und K70R zu den Mutationen aufzunehmen, die eine Resistenz gegen Emtricitabin (FTC), Lamivudin (3TC) und Tenofovir (TDF) anzeigen.</li> </ul> <p><u>Amendment 2 vom 21.03.2015:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Änderung der Bewertung der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik</li> </ul>                                                                                                                                                                                                       |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>wurde von einem explorativen Ziel zu einem sekundären Ziel.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzunahme eines Schwellenwert für Hämoglobin zu den Einschlusskriterien (<math>\geq 9,0</math> g/dl bei Frauen; <math>\geq 10,0</math> g/dl bei Männern).</li> <li>• Hinzunahme eines Ausschlusskriteriums, um Patienten mit schwerer Leberschädigung auszuschließen.</li> <li>• Aktualisierung der Liste der Medikamente, die während der Anwendung von Atripla (Efavirenz [EFV]/FTC/TDF) verboten sind.</li> <li>• Spezifizierung zusätzlicher Untersuchungen für die Sammlung von Plasma für potenzielle Virusresistenz-Tests.</li> </ul> <p><u>Amendment 3 vom 21.07.2015:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzunahme einer Erklärung der Gründe für die ausgewählten Dosen der 3TC- und TDF-Komponenten von MK-1439A.</li> <li>• Hinzunahme eines Texts, um die gleichzeitige Verwendung von Interferon zu verbieten, da das Auftreten von neuropsychiatrischen UE, die mit der Verwendung von Interferon verbunden sind, die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen könnte.</li> <li>• Hinzunahme eines Texts, um die Konsistenz mit den EFV/FTC/TDF, 3TC und TDF Verschreibungsinformationen sicherzustellen.</li> <li>• Klärung, dass die Standorte die berechnete Kreatinin-Clearance in den Laborberichten des Zentrallabors erhalten werden.</li> </ul> <p><u>Amendment 4 vom 08.11.2016:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzunahme der Open-Label-Erweiterungsphase.</li> <li>• Festlegung, dass Begleitmedikamente, die aufgrund von Wechselwirkungen mit EFV/FTC/TDF in der Basisstudie verboten sind, in der Studierweiterung erlaubt sind.</li> <li>• Klärende Untersuchungen, bei denen Plasmaproben auf Resistenz getestet wurden.</li> <li>• Entfernung von Rosuvastatin als verbotenes Medikament aufgrund einer Interaktion mit Doravirin (DOR).</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                   | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4                 | Probanden / Patienten                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 4a                | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient war am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung mindestens 18 Jahre alt.</li> <li>2. Der Patient versteht das Studienverfahren und erklärt sich freiwillig zur Teilnahme an der Studie durch schriftliche Einwilligung (oder durch einen gesetzlichen Vertreter, der eine schriftliche Einwilligung erteilt, wenn dies von den lokalen Aufsichtsbehörden und/oder ERCs/IRBs als akzeptabel erachtet wird). Der Patient oder sein gesetzlicher Vertreter (falls von den lokalen Regulierungsbehörden und/oder ERCs/IRBs als akzeptabel erachtet) kann auch die Zustimmung für die zukünftige biomedizinische Forschung erteilen. Der Patient kann aber auch an der Hauptstudie teilnehmen, ohne an der zukünftigen biomedizinischen Forschung teilzunehmen.</li> <li>3. Der Patient ist HIV-1 positiv, bestimmt durch ein positives Ergebnis bei einem Enzym-Immunoassay, hat Plasma-HIV-1-RNA (bestimmt durch das Zentrallabor) <math>\geq 1000</math> Kopien/ml innerhalb von 45 Tagen vor der Behandlungsphase dieser Studie und eine HIV-Behandlung ist, basierend auf einer ärztlichen Beurteilung, angezeigt. Bei der Entscheidung, eine Therapie einzuleiten, sollten lokale Behandlungsrichtlinien berücksichtigt werden.</li> <li>4. Der Patient ist antiretrovirale Therapie (ART)-naiv, einschließlich antiretroviraler Prüfpräparate.<br/><u>Hinweis:</u> Naiv ist definiert als, keine (0 Tage) ART-Therapie zur Behandlung von HIV-Infektionen erhalten zu haben.</li> <li>5. Der Patient hatte die folgenden Laborwerte innerhalb von 45 Tagen vor der Behandlungsphase dieser Studie: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Alkalische Phosphatase <math>\leq 3,0 \times \text{ULN}</math>.</li> <li>b. AST (SGOT) und ALT (SGPT) <math>&lt; 5,0 \times \text{ULN}</math>.</li> </ol> </li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>c. Hämoglobin <math>\geq 9,0</math> g/dl (bei Frau) oder <math>\geq 10,0</math> g/dl (bei Mann)</p> <p><u>Hinweis:</u> Eine einzige Wiederholung eines Labor-Screening-Tests ist für unerwartete Testergebnisse auf der Grundlage dokumentierter früherer Laborergebnisse zulässig.</p> <p>6. Der Patient weist eine berechnete Kreatinin-Clearance (Cl-Cr) zum Zeitpunkt des Screenings <math>\geq 50</math> ml/min auf, basierend auf der Cockcroft-Gault Gleichung (und dem 0,85-fachen dieses Wertes für Frauen):<br/> <math display="block">\text{Cl-Cr (ml/min)} = ([140 - \text{Alter}] \times \text{Gewicht [in kg]}) / (72 \times \text{Serumkreatinin [in mg/dl]})</math></p> <p>7. Der Patient wird nach Ansicht des Prüfers als klinisch stabil ohne Anzeichen oder Symptome einer aktiven Infektion zum Zeitpunkt des Studienbeginns angesehen (d.h. der klinische Status und alle chronischen Medikamente sollten mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung in dieser Studie unverändert bleiben).</p> <p>8. Es sollte sehr unwahrscheinlich sein, dass Patientinnen schwanger werden oder Patienten einen Partner schwängern werden, da die Patienten in mindestens eine der folgenden Kategorien fallen:</p> <p>a. Der Patient ist männlich und hat kein Fortpflanzungspotential, definiert als ein Mann, der an Azoospermie leidet (sei es aufgrund einer Vasektomie oder eines zugrunde liegenden medizinischen Zustands).</p> <p>b. Der Patient ist weiblich und hat kein reproduktives Potenzial, definiert als eine Frau, die entweder: (1) postmenopausal ist (definiert als mindestens 12 Monate ohne Menstruation bei Frauen <math>\geq 45</math> Jahren); (2) eine Hysterektomie und/oder bilaterale Oophorektomie, bilaterale Salpingektomie oder bilaterale Tubenligatur/Okklusion mindestens 6 Wochen vor dem Screening hatte; oder (3) eine angeborene oder erworbene Erkrankung hat, die das Austragen von Kindern verhindert.</p> <p>c. Der Patient erklärt sich damit einverstanden, während der</p> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>Einnahme eines Studienmedikaments und 12 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments in der Basisstudie und 14 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments in der Studienerweiterung nicht schwanger zu werden oder einen Partner zu schwängern, indem er eine der folgenden Bedingungen erfüllt: (1) Abstinenz von heterosexueller Aktivität oder (2) akzeptable Empfängnisverhütung während heterosexueller Aktivität.</p> <p>Zur Teilnahme an der Erweiterungsphase der Studie müssen folgende Kriterien erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>9. Der Patient hat die Visite zu Woche 96 abgeschlossen</li> <li>10. Nach Ansicht des Prüfers ist davon auszugehen, dass der Patient bis zur Woche 96 Nutzen aus der Teilnahme an der Studie gezogen hat.</li> <li>11. Der Patient wird nach Ansicht des Prüfers als klinisch geeigneter Kandidat für eine weitere 96-wöchige Behandlung mit MK-1439A nach Abschluss der Basisstudie angesehen.</li> <li>12. Der Patient versteht die Verfahren in der Studienerweiterung und hat eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zum Eintritt in die Studienverlängerung erteilen, wodurch die Studie etwa 2 Jahre über die Basisstudie hinaus fortgesetzt wird.</li> </ol> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient weist eine Vorgeschichte oder einen aktuellen Hinweis für eine Erkrankung, Therapie, Laboranomalie oder andere Umstände auf, die die Ergebnisse der Studie verfälschen oder die Teilnahme des Patienten während der gesamten Dauer der Studie beeinträchtigen könnten, so dass es nicht im besten Interesse des Patient ist, daran teilzunehmen.</li> <li>2. Der Patient konsumiert zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligung nach Aufklärung Freizeit- oder illegale Drogen oder hat eine jüngere Geschichte von Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder Abhängigkeit. Die Art und der mögliche klinische Kontext des</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>illegalen Drogenkonsums des Patienten im Zusammenhang mit dem Ausschluss von dieser Studie liegen im Ermessen des Prüfers.</p> <p>3. Der Patient wurde gegen eine andere Virusinfektion als HIV-1, wie Hepatitis B, mit einem Mittel behandelt, das gegen HIV-1 wirksam ist, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Adefovir, TDF, Entecavir, Emtricitabin oder Lamivudin.<br/> <u>Hinweis:</u> Patienten können eingeschrieben werden, wenn die Behandlung vor der Diagnose von HIV stattgefunden hat.</p> <p>4. Der Patient weist eine dokumentierte oder bekannte Resistenz gegen Studienmedikamente wie MK-1439, EFV, FTC, 3TC und/oder TDF:</p> <p>a. Resistenz gegen MK-1439 oder EFV für die Zwecke dieser Studie beinhaltet die folgenden NNRTI-Mutationen: L100I, K101E, K101P, K103N, K103S, V106A, V106I, V106M, V108I, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188C, Y188H, Y188L, G190A, G190S, H221Y, L234I, P225H, F227C, F227L, F227V, M230L, M230I.</p> <p>b. Resistenzen gegenüber FTC, 3TC und TDF beinhalten die folgenden Mutationen: K65R, M41L, T69S (Insertionskomplex), Q151M, M184I, M184V, L210W, T215F, T215Y, K219E, K219Q, D67N, K70R und K70E.</p> <p>5. Der Patient hat innerhalb von 30 Tagen vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung an einer Studie mit einer Prüfverbindung/ -vorrichtung teilgenommen oder erwartet die Teilnahme an einer solchen Studie während dieser Studie.</p> <p>6. Der Patient hat innerhalb von 30 Tagen vor der Behandlung in dieser Studie eine systemische immunsuppressive Therapie oder Immunmodulatoren eingesetzt oder wird eine solche Therapie voraussichtlich im Laufe der Studie benötigen.<br/> <u>Hinweis:</u> Kurze Behandlungen mit Kortikosteroiden (z.B. bei Asthma-Exazerbationen) sind erlaubt.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                           | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                            | <p>7. Der Patient benötigt oder wird voraussichtlich eines der im Protokoll vermerkten verbotenen Medikamente benötigen.</p> <p>8. Der Patient weist eine signifikante Überempfindlichkeit oder eine andere Kontraindikation gegenüber einer der vom Prüfer bestimmten Komponenten der Studienmedikamente auf.</p> <p>9. Der Patient hat eine aktuelle (aktive) Diagnose einer akuten Hepatitis aus irgendeiner Ursache.</p> <p>10. Der Patient weist Hinweise für eine dekompensierte Lebererkrankung auf, die sich durch das Vorhandensein oder die Vorgeschichte von Aszites, Ösophagus- oder Magenvarizenblutungen, Leber-Enzephalopathie oder anderen Anzeichen oder Symptome fortgeschrittener Lebererkrankungen manifestiert oder weist eine Leberzirrhose und einen Child-Pugh-C-Score oder Pugh-Turcotte-Score &gt;9 auf.</p> <p>11. Der Patient ist schwanger, stillt oder erwartet eine Schwangerschaft.</p> <p>12. Der Patient ist weiblich und erwartet eine Eizellenspende (zu jeder Zeit während der Studie) oder männlich und erwartet Samen zu spenden (zu jeder Zeit während der Studie).</p> <p>13. Der Patient ist oder hat ein unmittelbares Familienmitglied (z.B. Ehepartner, Elternteil/gesetzlicher Vormund, Geschwister oder Kind), das in einem Prüfzentrum oder als Sponsor direkt an dieser Studie beteiligt ist.</p> |
| <b>4b</b>         | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung                                                        | Die Studie wurde an 126 Standorten durchgeführt: 33 in den Vereinigten Staaten; 9 in Südafrika; 8 in Russland; 7 in Großbritannien; 7 in Peru; 6 in Deutschland; 6 in Taiwan; 6 in Thailand; 5 in Portugal; 4 in Kanada; 4 in Chile; 4 in Guatemala; 4 in Spanien; 3 in Belgien; 3 in Kolumbien; 3 in Puerto Rico; 3 in der Schweiz; 3 in Mexiko; 2 in Australien; 2 in Dänemark; 2 in Israel; 1 in Honduras; und 1 in Neuseeland.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>5</b>          | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <u>Gruppe 1:</u><br>DOR/3TC/TDF (100 mg/300 mg/300 mg) verabreicht einmal täglich oral, unabhängig von einer Mahlzeit zu ungefähr der gleichen Tageszeit.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      | <u>Gruppe 2:</u><br>EFV/FTC/TDF (600 mg/200 mg/300 mg) verabreicht einmal täglich zur Schlafenszeit auf nüchternen Magen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>6</b>          | Zielkriterien                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>6a</b>         | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><b>Primäre Zielkriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bewertung der nichtunterlegenen antiretroviralen Aktivität von MK-1439A im Vergleich zu Atripla, gemessen an dem Anteil der Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml (durch den Abbott RealTime HIV-1 Assay) zu Woche 48 erreichen.</li> <li>2. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von MK-1439A im Vergleich zu Atripla gemessen am Anteil der Patienten mit neuropsychiatrischen UE in den folgenden Kategorien: Schwindel, Schlafstörungen und -unterbrechungen sowie veränderte Sensorik.</li> </ol> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von MK-1439A im Vergleich zu Atripla, bewertet durch Überprüfung der akkumulierten Sicherheitsdaten zu den Wochen 48 und 96.</li> <li>2. Bewertung der Wirkung von MK-1439A im Vergleich zu Atripla auf das Nüchtern- Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) gemessen an der mittleren Veränderung ab Baseline zu Woche 48.</li> <li>3. Bewertung der Wirkung von MK-1439A im Vergleich zu Atripla auf das Nüchtern-Nicht-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) gemessen an der mittleren Veränderung ab Baseline zu Woche 48.</li> <li>4. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von MK-1439A im Vergleich zu Atripla, gemessen am Anteil der Patienten mit neuropsychiatrischen UE in den folgenden Kategorien: Depression und Selbstmord/Selbstverletzung sowie Psychose und psychotische Störungen.</li> <li>5. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von MK-1439A im Vergleich zu Atripla, gemessen am</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                 | <p>Anteil der Patienten mit mindestens einem neuropsychiatrischen UE in den fünf Kategorien: Schwindel, Schlafstörungen und -unterbrechung, veränderte Sensorik, Depression und Selbstmord/Selbstverletzung sowie Psychose und psychotische Störungen.</p> <p>6. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von MK-1439A im Vergleich zu Atripla, gemessen an der Zeit bis zum Abbruch der Studie aufgrund eines UE.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p>Die folgenden Änderungen wurden während der Analysevorbereitungszeit vor Database-Lock und Entblindung zu Woche 48 vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Protokoll spezifizierte keine PP-Analyse; basierend auf der Empfehlung der ICH-Richtlinien (ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials), sowohl eine Analyse des FAS-Sets als auch eine PP-Analyse in konfirmatorischen Studien durchzuführen, wurde jedoch die PP-Analyse für die primären Wirksamkeitsendpunkte hinzugefügt.</li> <li>• Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der ein zusätzlicher PT "Aufmerksamkeitsstörung" in die neuropsychiatrische UE-Kategorie der veränderten Sensorik aufgenommen wurde.</li> <li>• Eine zusätzliche Sensitivitäts-Wirksamkeitsanalyse mit der Kategorisierung basierend auf den tatsächlichen HIV-1-RNA-Ergebnissen beim Screening wurde durchgeführt, um die Auswirkungen einer Fehlstratifizierung bei der Randomisierung für virologische Wirksamkeitsendpunkte zu bewerten.</li> <li>• Eine Analyse der Wirksamkeit durch einen zusätzlichen prognostischen Faktor, Baseline HIV-1 RNA <math>\leq 500.000</math> Kopien/ml vs. <math>&gt; 500.000</math> Kopien/ml, wurde den Subgruppenanalysen der Wirksamkeit hinzugefügt.</li> <li>• Das PDLC passte die Kriterien aus der DAIDS-Tabelle zur Einstufung des Schweregrades von unerwünschten Ereignissen bei Erwachsenen und Kindern an: November 2014 Version 2 statt August 2009 Version 1.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                    | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                     | Zusätzlich wurde nach Database-Lock eine Sensitivitätsanalyse für die antiretrovirale Wirksamkeit in Subgruppen, die durch prognostische und demographische Baseline-Faktoren definiert sind unter Verwendung des FDA-Snapshot-Ansatzes für fehlende Daten, hinzugefügt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 7                 | Fallzahl                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 7a                | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p><u>Wirksamkeit:</u><br/>Mit etwa 340 Patienten, die in jeden Behandlungsarm randomisiert wurden, hatte die Studie 90 % Power, um die primäre Hypothese zu demonstrieren, dass DOR/3TC/TDF bei einem einseitigen Alpha von 2,5 % EFV/FTC/TDF nicht unterlegen ist, gemessen an dem Anteil der Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml zu Woche 48 erreichen (durch den Abbott RealTime HIV-1 Assay). Die Power-Berechnung geht von einer tatsächlichen Ansprechrate von 80 % zu Woche 48 für DOR/3TC/TDF und EFV/FTC/TDF unter Verwendung des FDA Snapshot-Ansatzes aus. Eine Marge von 10 Prozentpunkten wurde verwendet, um das Nichtunterlegenheits-Kriterium für die Bewertung der Wirksamkeit von DOR/3TC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF festzulegen.</p> <p><u>Sicherheit:</u><br/>Basierend auf Daten, die in einer früheren Studie von DOR (Protokoll MK-1439-007) generiert wurden, wurden die folgenden neuropsychiatrischen UE-Kategorien für statistische Tests in der aktuellen Studie ausgewählt: Schwindel, Schlafstörungen und -unterbrechungen sowie veränderte Sensorik. Wenn die Anteile der Patienten mit neuropsychiatrischen UE in dieser Studie denen der Studie MK-1439-007 ähnlich sind, beträgt die Power, einen Unterschied zwischen DOR/3TC/TDF und EFV/FTC/TDF in den jeweiligen Tier-1-Kategorien von Schwindel, Schlafstörungen und -unterbrechungen sowie veränderter Sensorik mit 340 Probanden in jedem Behandlungsarm zu erkennen, &gt; 99 %, 97 % bzw. 95 %.</p> <p>Zusätzlich betrugen die geschätzten Behandlungsunterschiede der mittleren (SD) Veränderungen der Nüchtern-LDL-C und non-HDL-C, basierend auf den Daten der Studie MK-1439-007, 7,7 (20) mg/dl bzw. 20 (25) mg/dl. Mit 340 Probanden in jeder Behandlungsgruppe verfügt die</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                 | Studie über > 99 % Power, um sowohl eine Behandlungsdifferenz von 7,7 mg/dl für die mittlere Veränderung ab Baseline in LDL-C als auch eine Behandlungsdifferenz von 20 mg/dl für die mittlere Veränderung ab Baseline in non-HDL-C nachzuweisen. Wenn die zugrundeliegende Inzidenz für ein bestimmtes UE 1 % beträgt, besteht eine 96,7 %ige Chance, mindestens ein UE unter 340 Patienten in jeder Behandlungsgruppe zu beobachten. Wenn unter den 340 Patienten in einer Behandlungsgruppe kein solches UE beobachtet wird, wird diese Studie 95 %ige Sicherheit bieten, dass der zugrundeliegende Prozentsatz der Patienten mit diesem besonderen UE für die Behandlungsgruppe < 1,1 % beträgt. Für ein hinreichend häufig auftretendes UE, das bei 20 % der Patienten entweder im DOR/3TC/TDF-Arm oder EFV/FTC/TDF-Arm auftritt, hat die Studie 90 % Power, mit 95 %iger Sicherheit zu bestätigen, dass der wahre Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr als 9,9 Prozentpunkte beträgt. |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch                                                                                                                                           | Für diese Studie waren keine Zwischenanalysen zur Wirksamkeit geplant.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                                                                                                                                                                                | IVRS/IWRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)                                                                                                                                                                                       | Die Randomisierung wurde stratifiziert nach HIV-1-RNA ( $\leq$ oder > 100.000 Kopien/ml) beim Screening und Koinfektion mit Hepatitis B und/oder C (ja/nein).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Alle in Frage kommenden Patienten wurden per IVRS auf eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert. Jedem Patienten wurde eine Zuordnungsnummer zugeordnet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?                                                            | IVRS/IWRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>11</b>         | Verblindung                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht                                                    | a) Ja<br>b) Ja<br>c) Ja<br>Für Patienten, die die Basisstudie abschließen und in die Studienerweiterung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                              | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   | verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?                            | eintreten, wird die während der Basisstudie zugewiesene Behandlungsgruppe nicht entblindet - die Entblindung erfolgt, nachdem alle Probanden die Basisstudie abgeschlossen haben und Database-Lock für erfolgte (96-wöchige Behandlung). Die Behandlung mit DOR/3TC/TDF in der Erweiterungsphase war offen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen               | Die zu DOR/3TC/TDF bzw. EFV/FTC/TDF passenden Placebos, waren in Größe, Form, Aussehen und Formulierung (ohne den Wirkstoff) identisch mit den aktiven Tabletten.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p><b>Populationen</b></p> <p><u>Full-Analysis-Set (FAS):</u><br/>Die FAS-Population ist die Primärpopulation für die Analyse von Wirksamkeitsdaten. Die FAS-Population besteht aus allen randomisierten Probanden, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mindestens eine Dosis einer verblindeten Studienmedikation erhielten</li> <li>• Baseline-Daten zu allen Analysen, die Baseline-Daten erfordern, haben.</li> </ul> <p>Die Patienten wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, der sie für die Analyse der Wirksamkeitsdaten unter Verwendung der FAS-Population zugeordnet wurden.</p> <p><u>Per Protokoll (PP)-Analyse-Set:</u><br/>Die PP-Population wurde als Sekundärpopulation für die Analyse der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte verwendet (Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml und &lt; 40 Kopien/ml zu Woche 48). Jeder Patient, der von der FAS-Population ausgeschlossen war, wurde auch von der PP-Population ausgeschlossen. Die PP-Population schließt Patienten aufgrund wichtiger Abweichungen vom Protokoll aus, die die Ergebnisse des/der primären Wirksamkeitsendpunkte wesentlich beeinflussen oder verfälschen könnten. Drei hochrangige Kategorien des Ausschlusses aus der PP-Population wurden berücksichtigt: 1) Studienabbruch aus Gründen, die nicht mit der Behandlung zusammenhängen; 2) größere Protokollabweichungen, die das Potenzial haben, die Wirksamkeit zu beeinflussen;</p> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>und 3) Non-Compliance mit Studienmedikamenten.</p> <p><u>PRO-Analyse-Set:</u><br/>Der primäre Analyseansatz für den WPAI:GH basierte auf der FAS-Population. Diese Population besteht aus allen randomisierten Probanden, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten und mindestens eine Baseline oder Post-Baseline WPAI:GH Bewertung hatten.</p> <p><u>All Subjects as Treated (ASaT):</u><br/>Die ASaT-Population wurde für die Analyse der Sicherheitsdaten in dieser Studie verwendet. Die ASaT-Population besteht aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Für die Analyse der Sicherheitsdaten sollten die Patienten in die Behandlungsgruppe aufgenommen werden, die der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation entspricht. Für die meisten Patienten wurde erwartet, dass dies die Behandlungsgruppe ist, in die sie randomisiert wurden. Patienten, die während der gesamten Behandlungszeit eine falsche Studienmedikation eingenommen hatten, sollten in die Behandlungsgruppe aufgenommen werden, die dem tatsächlich eingenommenen Studienmedikament entspricht.</p> <p>Mindestens eine Labor- oder Vitalparameter-Messung, die im Anschluss an mindestens eine Dosis einer Studienmedikation durchgeführt wurde, war für die Einbeziehung in die Analyse jedes einzelnen spezifischen Parameters erforderlich. Um die Veränderung ab Baseline zu beurteilen, war auch eine Baseline-Messung erforderlich.</p> <p><b>Fehlende Werte</b><br/>Es wurden zwei Ansätze zur Handhabung von fehlenden Werten angewendet:<br/>Der primäre Ansatz für die Analyse des Anteils der Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml erreichten, ist der FDA "Snapshot"-Ansatz. Nach diesem Ansatz wurden nur Patienten, die folgende Kriterien erfüllen, als virologische Ansprecher zu einem bestimmten Zeitpunkt eingestuft: 1) der Patient befand sich in einer studienzugeordneten doppelblinden Behandlung; 2) der Patient hatte HIV-1-</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>RNA-Messungen innerhalb eines bestimmten Analysefensters und 3) der Patient hatte die Messung, die dem Zieldatum des Zeitpunktes &lt; 50 Kopien/ml am nächsten lag. Die anderen Patienten, entweder mit einer HIV-1-RNA-Messung von <math>\geq 50</math> Kopien/ml oder ohne virologische Daten innerhalb des Analysefensters, wurden als virologische Versager in den Analysen des Anteils der Patienten, die zu diesem Zeitpunkt HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml erreichten, betrachtet.</p> <p>Der zweite Ansatz, der OF-Ansatz, wurde als Sensitivitätsanalyse für den Anteil der Patienten, die zu Woche 48 HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml erreichten, durchgeführt. Bei diesem Ansatz wurden Patienten mit nicht intermittierend fehlenden Daten, die die zugewiesene Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen haben, als virologische Versager zu späteren Zeitpunkten betrachtet. Patienten mit anderen Gründen für fehlende Daten wurden von den Analysen ausgeschlossen.</p> <p>Die gleichen Ansätze wurden für die Analyse des Anteils der Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 40 und &lt; 200 Kopien/ml erreichen, verwendet.</p> <p><b>Demografie und Baseline Charakteristika</b></p> <p>Die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen für jedes relevante Merkmal wurde durch die Verwendung von deskriptiven Statistiken bewertet. Es wurden keine statistischen Hypothesentests zu diesen Merkmalen durchgeführt. Anzahl und der prozentuale Anteil gescreenter, randomisierter Patienten, Hauptgründe für das Scheitern des Screenings und der Hauptgrund für Abbrüche wurden dargestellt. Demographische Variablen (z.B. Alter, Geschlecht und Rasse, Region usw.), Baseline-Charakteristiken, primäre und sekundäre Diagnosen sowie vorherige und begleitende Therapien wurden je nach Behandlungsgruppe mit Hilfe von deskriptiven Statistiken für kontinuierliche oder kategorische Variablen zusammengefasst. Zusammenfassende Statistiken über die Ausgangsmerkmale der Erkrankung, die als Wirksamkeitsparameter verwendet werden,</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>wie HIV-1 RNA und CD4-Zellzahl, wurden ebenfalls dargestellt.</p> <p><b>Wirksamkeitsanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li> <p><u>Anteil der Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml, &lt; 40 Kopien/ml und &lt; 2000 Kopien/ml erreichen:</u> Die Anteile der Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml, &lt; 40 Kopien/ml und &lt; 200 Kopien/ml erreichten, wurden zu jedem Zeitpunkt geschätzt. Der Abbott RealTime HIV-1 Assay, der eine untere Grenze für eine zuverlässige Quantifizierung von 40 Kopien/ml hat, wurde verwendet, um den HIV-1 RNA-Spiegel in Blutproben zu messen, die bei jeder Visite genommen wurden.</p> <p>Die primäre Hypothese wurde anhand des Anteils der Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml zu Woche 48 erreichten, untersucht. Für die Zulassung in der EU basiert die primäre Beurteilung der Wirksamkeit auf dem Anteil der Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 40 Kopien/ml zu Woche 48 erreichen.</p> </li> <li> <p><u>Veränderung ab Baseline der CD4<sup>+</sup> T-Zellzahl</u> Die Veränderung ab Baseline der CD4<sup>+</sup> T-Zellzahl wurde zu jedem Zeitpunkt, zu dem die CD4<sup>+</sup> T-Zellzahl erhoben wurde, geschätzt, mit einem Hauptinteresse zu Woche 48.</p> <p>Für die Berechnungen der Veränderung ab Baseline wurden Baseline-Messungen als Tag 1 (Randomisierung) Wert für jeden Patienten definiert. In dem seltenen Fall, in dem Daten für diesen Besuch fehlten, sollte der bei dem letzten Screening-Besuch erhaltene Wert als Grundlage verwendet werden. Diese Regel war auch anzuwenden, um die Baseline-Messungen für andere Laboruntersuchungen zu definieren.</p> </li> <li> <p><u>Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens:</u> Für Patienten mit bestätigten HIV-1-RNA-Werten &lt; 50 Kopien/ml (bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten) ist TLOVR die Zeit zwischen Tag 1 und dem ersten von zwei aufeinanderfolgenden Werten (mindestens eine Woche auseinander) <math>\geq 50</math> Kopien/ml. Für Patienten, die</p> </li> </ul> |

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml erreichten und hielten, wurde TLOVR zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung zensiert. Für Patienten, die nie bestätigte HIV-1 RNA-Werte &lt; 50 Kopien/ml (bei zwei aufeinanderfolgenden Besuchen) erreicht haben, beträgt TLOVR 0 Wochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Protokoll-definiertes virologisches Versagen:</u> Patienten mit PDVF wurden identifiziert und für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst.</li> <li>• <u>Resistenz:</u> Patienten mit PDVF und diejenigen, die aus irgendeinem Grund abgebrochen haben, die Blutproben mit HIV-1 RNA &gt; 400 Kopien/ml zur Verfügung hatten, wurden auf Virusresistenz gegen Studienmedikamente untersucht. Resistenzdaten von Patienten mit PDVF und von Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden zusammengefasst.</li> <li>• <u>Patientenberichtete Endpunkte:</u> Longitudinale WPAI:GH-Scores und Veränderung der WPAI:GH-Scores ab Baseline wurden zusammengefasst.</li> </ul> <p><b>Sicherheitsanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Neuropsychiatrische Unerwünschte Ereignisse:</u> Die folgenden Kategorien von spezifischen neuropsychiatrischen UE wurden für die primären und sekundären Sicherheitsziele verwendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schwindelgefühl</li> <li>○ Schlafstörungen und –unterbrechungen</li> <li>○ Veränderte Sensorik</li> <li>○ Depressionen und Suizid/Selbstverletzungen</li> <li>○ Psychosen und psychotische Störungen.</li> </ul> </li> <li>• <u>Veränderung ab Baseline der Nüchternlipide:</u> Die Veränderung ab Baseline der Nüchternlipiden (LDL-C, non-HDL-C, Gesamtcholesterin, HDL-C und Triglyceride) wurde analysiert, wobei das Hauptinteresse in Nüchtern-LDL-C und non-HDL-C zu Woche 48 lag.</li> <li>• <u>Unerwünschte Ereignisse:</u> Die folgenden klinischen und Labor-UE</li> </ul> |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                        | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                         | <p>wurden zusammengefasst (sowohl nach SOC als auch nach PT):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Patienten mit mindestens einem UE,</li> <li>2) Patienten mit mindestens einem UE im Zusammenhang mit einer Studienmedikation, 3) Patienten mit mindestens einem SUE, 4) Patienten mit mindestens einem SUE im Zusammenhang mit einer Studienmedikation und 5) Patienten, die eine Studienmedikation aufgrund von UE abbrechen.</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund von UE:</u> Neben den Zählungen der Patienten, die die Studientherapie aufgrund eines UE abgebrochen haben, wurde auch die Zeit bis zur Beendigung der Studie aufgrund von UE geschätzt.</li> </ul> <p><b>Pharmakokinetische Analyse</b></p> <p>Für DOR-Plasma-Konzentrationen werden deskriptive Statistiken nach nominaler Zeit bereitgestellt.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 12b               | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Um die Konsistenz des Behandlungseffekts über verschiedene Subgruppen hinweg zu beurteilen, wurde die Schätzung der Behandlungsunterschiede zwischen den Gruppen (mit einem nominalen 95 %-KI unbereinigt um Stratifikationsfaktoren) für den primären Endpunkt (sowie den Endpunkt HIV-1 RNA &lt; 40 Kopien/ml) berechnet und innerhalb jeder Kategorie der folgenden Klassifikationsvariablen aufgetragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (<math>\leq</math> Median, <math>&gt;</math> Median)</li> <li>• Geschlecht (weiblich, männlich)</li> <li>• Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien/Pazifik, Afrika)</li> <li>• Rasse (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, indianisch oder alaskaisch, einheimisch hawaiianisch oder andere pazifische Inselbewohner, mehrfach)</li> <li>• Ethnizität (Hispanisch/Lateinamerikanisch, nicht Hispanisch/ Lateinamerikanisch)</li> <li>• Screening HIV-1 RNA (HIV-1 RNA <math>\leq</math> 1000.000 Kopien/ml, HIV-1 RNA <math>&gt;</math> 100.000 Kopien/ml)</li> <li>• Baseline HIV-1 RNA (HIV-1 RNA <math>\leq</math> 100.000 Kopien/ml, HIV-1 RNA <math>&gt;</math> 100.000 Kopien/ml)</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Chronische Hepatitis B oder C (HBV/HCV-infiziert, HBV/HCV-uninfiziert)</li> <li>Baseline-CD4-Kategorien (<math>\leq 50</math>, 50-200 und <math>&gt; 200</math> Zellen/mm<sup>3</sup>)</li> </ul> |
| <b>Resultate</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>13</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>13a</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <u>DOR/3TC/TDF:</u><br>a) 368<br>b) 364<br>c) 364<br><br><u>EFV/FTC/TDF:</u><br>a) 366<br>b) 364<br>c) 364                                                                                                                               |
| <b>13b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen                                                                                                                                               | Siehe Flow-Chart                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>14</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Aufnahme / Rekrutierung                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>14a</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung                                                                                                                                                               | Screening erster Patient: 10.06.2015<br>Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 20.03.2017                                                                                                                                             |
| <b>14b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde                                                                                                                                                                                                            | Studie laufend                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                          |
| 3TC: Lamivudin; ART: antiretrovirale Therapie; ASaT: all subjects as treated; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CD4: Cluster of differentiation 4; Cr: Kreatinin-Clearance; DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; ERC: Ethical Review Committees; FAS: full analysis set; FTC: Emtricitabin; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; IRB: Institutional Review Board; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Interaktives Web Response System; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; PDL: predefined limit of change; PDVF: Protocol-defined virologic failure; PP: per Protokoll; PRO: Patient reported outcome; RNA: Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure); SOC: System organ class; PT: Preferred term; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofovir; TLOVR: Time to loss of virologic response; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal; WPAI: GH: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health (V2.0) |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                          |

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

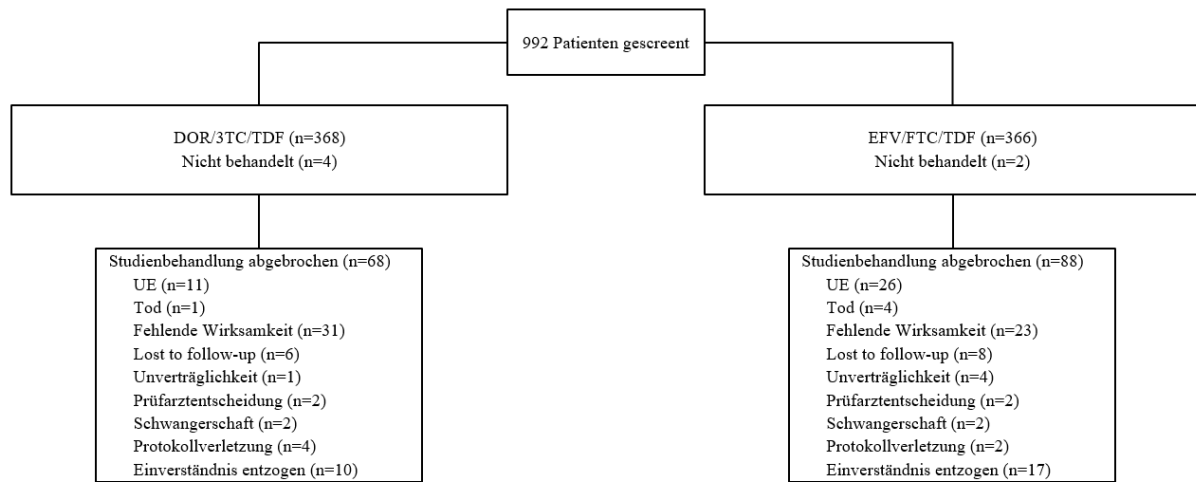


Abbildung 67: Patientenfluss in der Studie 021

Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 018

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>2 b</b>         | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen                                                            | <p>Studie zum Vergleich der Sicherheit und Wirkung von 100 mg Doravirin (MK-1439A (DOR) einmal täglich und 800 mg Darunavir (DRV) geboostert mit 100 mg Ritonavir (RTV) einmal täglich, jeweils in Kombination mit Truvada oder Epzicom/Kivexa bei nicht vorbehandelten HIV-1 infizierten Patienten.</p> <p>Hypothese: MK-1439 100 mg einmal täglich ist gegenüber DRV/RTV (800 mg/100 mg) einmal täglich, jeweils in Kombination mit Truvada oder Epzicom/Kivexa, nichtunterlegen, bewertet durch den Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml zu Woche 48. Die Überlegenheit von MK-1439 100 mg einmal täglich gegenüber DRV/RTV (800 mg/100 mg) einmal täglich ist zu bewerten, wenn keine Unterlegenheit festgestellt wird.</p> <p>MK-1439 100 mg einmal täglich ist gegenüber DRV/RTV (800 mg/100 mg) einmal täglich, jeweils in Kombination mit Truvada oder Epzicom/Kivexa, nicht unterlegen bewertet durch den Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml in Woche 96. Die Überlegenheit von MK-1439 100 mg einmal täglich gegenüber DRV/RTV (800 mg/100 mg) einmal täglich wird bewertet, wenn die Nichtunterlegenheit festgestellt wird.</p> |
| <b>Methoden</b>    |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>3</b>           | Studiendesign                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | Phase III, Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Das ursprüngliche Protokoll vom 01.08.2014 wurde sechsmal berichtigt: <u>Amendment 1 vom 04.02.2015 (Argentinien, Australien, Kanada, Chile und Vereinigte Staaten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualisierung der primären und sekundären Ziele und Hypothesen, um eine Änderung des primären Endpunkts von HIV-1 RNA &lt; 40 Kopien/ml zu HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml widerzuspiegeln; entsprechende Änderungen wurden am statistischen Analyseplan (SAP) vorgenommen.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung des für die Empfängnisverhütung relevanten Einschlusskriteriums.</li> <li>• Änderung der Kriterien für den Austritt/Ausschluss, sodass Patienten, die mit chronischer Hepatitis B infiziert sind und die die Verwendung von Tenofovir (TDF) einstellen müssen, um eine optimale Behandlung der Hepatitis B zu gewährleisten, austreten müssen/ ausgeschlossen werden; einschließlich Medikamente, die in dieser Studie nicht zugelassen sind und die Vermeidung einer Lamivudin (3TC)-Monotherapie.</li> </ul> <p><u>Amendment 2 vom 10.02.2015 (EU, Russland und Südafrika); Amendment 3 vom 08.04.2015 (Italien):</u><br/> Amendment 2 und 3 basieren auf Amendment 1 und beinhalten regionale und länderspezifische Bestimmungen. Die Unterschiede zwischen diesen drei Amendments beschränkten sich auf das Einschlusskriterium für die Empfängnisverhütung und auf die Listen der zugelassenen/verbotenen Begleitmedikamente, da die Verschreibungsinformationen bestimmter Studienmedikamente unterschiedlich waren.</p> <p><u>Amendment 4 vom 10.08.2016; Amendment 5 und 6 vom 20.09.2016 (länderspezifisch):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzunahme einer Open-Label-Studienenerweiterung zur Erhebung langfristiger Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten.</li> <li>• Entfernung von Rosuvastatin aus der Liste der verbotenen Begleitmedikamente basierend auf den Ergebnissen einer kürzlich durchgeführten Studie zur Wechselwirkung, die mit Atorvastatin durchgeführt wurde, das einige Stoffwechselwege mit Rosuvastatin teilt.</li> <li>• Hinzunahme von verbotenen Begleitmedikamenten in der Basisstudie aufgrund von Aktualisierungen in den Labels für DRV und RTV.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                   | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Festlegung, dass bei der Abschlussuntersuchung Proben für die Prüfung der Virusresistenz von Patienten zu entnehmen sind, die aus irgendeinem Grund abbrechen (nicht nur aus Gründen des Virusversagens), um eine umfassende Prüfung der Resistenz sicherzustellen.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 4                 | Probanden / Patienten                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 4a                | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Der Patient war am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung mindestens 18 Jahre alt.</li> <li>Der Patient versteht das Studienverfahren und erklärt sich freiwillig zur Teilnahme an der Studie durch schriftliche Einwilligung (oder einen gesetzlichen Vertreter) bereit.</li> <li>Der Patient ist HIV-1 positiv, bestimmt durch ein positives Ergebnis bei einem Enzym-Immunoassay, hat Plasma-HIV-1-RNA (bestimmt durch das Zentrallabor) <math>\geq 1000</math> Kopien/ml innerhalb von 45 Tagen vor der Behandlungsphase dieser Studie und eine HIV-Behandlung ist, basierend auf einer ärztlichen Beurteilung, angezeigt.</li> <li>Der Patient ist antiretrovirale Therapie (ART)-naiv, einschließlich antiretroviraler Prüfpräparate.<br/><u>Hinweis:</u> Naiv ist definiert als, keine (0 Tage) ART-Therapie zur Behandlung von HIV-Infektionen erhalten zu haben.</li> <li>Der Patient hatte die folgenden Laborwerte innerhalb von 45 Tagen vor der Behandlungsphase dieser Studie: <ol style="list-style-type: none"> <li>Alkalische Phosphatase <math>\leq 3,0 \times \text{ULN}</math>.</li> <li>Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) <math>&lt; 5,0 \times \text{ULN}</math>.</li> </ol> </li> <li>Der Patient weist eine berechnete Kreatinin-Clearance (Cl-Cr) zum Zeitpunkt des Screenings <math>\geq 50</math> ml/min auf, basierend auf der Cockcroft-Gault Gleichung.</li> <li>Der Patient wird nach Ansicht des Prüfers als klinisch stabil ohne Anzeichen oder Symptome einer aktiven Infektion zum Zeitpunkt des Studienbeginns angesehen.</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>8. Es sollte sehr unwahrscheinlich sein, dass Patientinnen schwanger werden oder Patienten einen Partner schwängern werden</p> <p>Zur Teilnahme an der Erweiterungsphase der Studie müssen folgende Kriterien erfüllt sein:</p> <p>9. Der Patient hat die Visite zu Woche 96 abgeschlossen</p> <p>10. Nach Ansicht des Prüfers ist davon auszugehen, dass der Patient bis zur Woche 96 Nutzen aus der Teilnahme an der Studie gezogen hat.</p> <p>11. Der Patient wird nach Ansicht des Prüfers als klinisch geeigneter Kandidat für eine weitere 96-wöchige Behandlung mit MK-1439 in Kombination mit Tenofovir (TDF oder TAF) oder Abacavir (ABC), jeweils entweder mit FTC oder 3TC, als Einzelsubstanz oder Fixdosiskombination, nach Abschluss der Basisstudie angesehen.</p> <p>12. Der Patient versteht die Verfahren in der Studierweiterung und hat eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zum Eintritt in die Studienverlängerung erteilt, wodurch die Studie etwa 2 Jahre über die Basisstudie hinaus fortgesetzt wird.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1. Der Patient weist eine Vorgeschichte oder einen aktuellen Hinweis für eine Erkrankung, Therapie, Laboranomalie oder andere Umstände auf, die die Ergebnisse der Studie verfälschen oder die Teilnahme des Patienten während der gesamten Dauer der Studie beeinträchtigen könnten, so dass es nicht im besten Interesse des Patienten ist, daran teilzunehmen.</p> <p>2. Der Patient konsumiert zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligung nach Aufklärung Freizeit- oder illegale Drogen oder hat eine jüngere Geschichte von Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder Abhängigkeit.</p> <p>3. Der Patient wurde gegen eine andere Virusinfektion als HIV-1, wie Hepatitis B, mit einem Mittel behandelt, das gegen HIV-1 wirksam ist.</p> <p>4. Der Patient weist eine dokumentierte oder bekannte Resistenz gegen</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                           | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                            | <p>Studienmedikamente wie MK-1439, DRV, RTV, FTC, TDF, ABC und/oder 3TC auf:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Resistenz gegen MK-1439 oder Efavirenz für die Zwecke dieser Studie beinhaltet die folgenden NNRTI-Mutationen: L100I, K101E, K101P, K103N, K103S, V106A, V106I, V106M, V108I, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188C, Y188H, Y188L, G190A, G190S, H221Y, P225H, F227C, F227L, F227V, M230L, M230I und L234I.</li> <li>Resistenzen gegenüber DRV und RTV beinhalten die folgenden Mutationen: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V oder L89V.</li> <li>Resistenzen gegenüber FTC, TDF, ABC und 3TC beinhalten die folgenden Mutationen: M184V/I, K65R, M41L, D67N, K70R/E, T69S, L210W, T215Y/F, K219Q/E, L74V und Y115F.</li> </ol> <p>5. Der Patient hat innerhalb von 30 Tagen vor der Behandlung in dieser Studie eine systemische immunsuppressive Therapie oder Immunmodulatoren eingesetzt oder wird eine solche Therapie voraussichtlich im Laufe der Studie benötigen.<br/><u>Hinweis:</u> Kurze Behandlungen mit Kortikosteroiden (z.B. bei Asthma-Exazerbationen) sind erlaubt.</p> <p>6. Der Patient hat eine aktuelle (aktive) Diagnose einer akuten Hepatitis aus irgendeiner Ursache.</p> |
| <b>4b</b>         | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung                                                        | Die Studie wurde an 124 Zentren in 15 Ländern durchgeführt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>5</b>          | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p><u>Gruppe 1:</u><br/>DOR (100 mg) verabreicht einmal täglich oral, unabhängig von einer Mahlzeit</p> <p><u>Gruppe 2:</u><br/>DRV/RTV (800 mg/100 mg) verabreicht einmal täglich oral zu einer Mahlzeit jeweils in Kombination mit einer Fixdosiskombination FTC/TDF (200 mg/300 mg) einmal täglich oral zu einer Mahlzeit oder einer Fixdosiskombination ABC/3TC (600 mg/300 mg) einmal täglich oral, unabhängig von einer Mahlzeit.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6</b>          | Zielkriterien                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>6a</b>         | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><b>Primäre Zielkriterien:</b><br/>Bewertung der antiretroviralen Aktivität von MK-1439 (DOR) 100 mg einmal täglich im Vergleich zu DRV/RTV (800 mg/100 mg) einmal täglich, jeweils in Kombination mit Truvada oder Epzicom/Kivexa, gemessen an dem Anteil der Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml zu Woche 48 erreichen.</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b><br/>Beurteilung von MK-1439 (DOR) 100 mg einmal täglich im Vergleich zu DRV/RTV (800 mg/ 100 mg) einmal täglich, jeweils in Kombination mit Truvada oder Epzicom/Kivexa, in Bezug auf:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sicherheit und Verträglichkeit, bewertet durch Überprüfung der akkumulierten Sicherheitsdaten zu den Wochen 48 und 96.</li> <li>2. Wirkung auf die Nüchternserumlipide, gemessen durch die mittlere Veränderung ab Baseline bei Nüchternserumlipiden zu Woche 48.</li> <li>3. Sicherheit und Verträglichkeit, gemessen an der Zeit bis zum Abbruch der Studie aufgrund von UE.</li> <li>4. immunologische Wirksamkeit, gemessen an der Veränderung der CD4+ T-Zellzahl ab Baseline zu den Woche 48 und 96.</li> <li>5. antiretrovirale Aktivität, gemessen an dem Anteil der Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml zu Woche 96 erreichen.</li> <li>6. antiretrovirale Aktivität, gemessen an dem Anteil der Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 40 Kopien/ml zu den Woche 48 und 96 erreichen.</li> </ol> |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung                                                                                                                                                                                                      | <p>Folgende Änderungen wurden vor Database-Lock zu Woche 48 durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subgruppenanalysen: Neben den im Protokoll aufgeführten prognostischen und demographischen Faktoren wurde die Wirksamkeitsanalyse durch einen zusätzlichen prognostischen Faktor, die Baseline HIV-1 RNA ≤ 500.000 Kopien/ml vs &gt; 500.000 Kopien/ml, durch Subgruppenanalysen ergänzt.</li> <li>• Vordefinierte Änderungsgrenze: Die vordefinierte Grenze der</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>Änderungskriterien wird aus der „Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events“ übernommen. Als die Protokolle entwickelt wurden, war die Version 1 der Toxizitätstabelle verfügbar und in den Protokollen erwähnt. Im November 2014 wurde die Version 2 veröffentlicht, mit welcher die Analysen für diesen Studienbericht durchgeführt wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Per Protokoll Analysen: Eine per Protokoll Analyse für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte, die zu Woche 48 durchgeführt wurde, wurde im ergänzenden SAP, Amendment 2, dokumentiert.</li> </ul> <p>Zusätzlich wurde nach dem Database-Lock zu Woche 48 eine Sensitivitätsanalyse für die antiretrovirale Wirksamkeit in Subgruppen, die durch prognostische und demographische Baseline-Faktoren definiert sind, unter Verwendung des FDA-Snapshot-Ansatzes für fehlende Daten, hinzugefügt.</p> <p>Folgende Änderungen wurden vor Database-Lock zu Woche 96 durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 96 Analysefenster: Diese Änderung (die durch die Aufnahme der Erweiterung des Protokolls erforderlich ist), die im ergänzenden SAP-Amendment 2 dokumentiert ist, änderte das Analysefenster der Woche 96, um sicherzustellen, dass alle während der doppelblinden Behandlungsperiode gesammelten UE und Labormessungen in die Analyse der Basisstudie (bis Woche 96) einbezogen werden.</li> <li>• Wirksamkeitsanalyse: Nachdem die Analyse von HIV-1-RNA-Proben durchgeführt wurde, wurde der Sponsor von Q2 Solutions (dem Zentrallabor) darüber informiert, dass eine Charge Reagenz, welches zur Messung von HIV-1-RNA (Abbott RealTime HIV-1 assay) verwendet wird, eine höhere Fehlerquote als erwartet aufweisen kann und das Potenzial hat, falsche Ergebnisse für HIV-1-RNA-Proben zu zeigen, die als weniger als 40 Kopien/ml 'nicht erkannt' oder 'erkannt' bei Verwendung der 0,6-ml-Assay-Anwendung gemeldet wurden. Stichproben, die von</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                    | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                     | diesem Problem betroffen waren, stammten von Besuchen in den Wochen 72, 84 und 96, einschließlich 44 Stichproben (von 44 Teilnehmern) aus dem Besuch in der Woche 96; Backup-Stichproben in der Woche 96 für alle außer 11 Teilnehmern waren verfügbar und wurden getestet. Die Ergebnisse für alle 33 der getesteten Backup-Proben waren identisch mit den zuvor erhaltenen Werten (HIV-1 RNA < 40 Kopien/ml). Die 11 Teilnehmer, die keine HIV-1-RNA-Daten vom Besuch der Woche 96 zur Verfügung hatten, wurden von der Analyse der antiretroviralen Wirksamkeit der Woche 96 ausgeschlossen; eine Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, um diese 11 Teilnehmer einzubeziehen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 7                 | Fallzahl                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 7a                | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p><u>Wirksamkeit:</u><br/>Die Studie wird 340 Patienten in jeden Behandlungsarm randomisieren, um 90 % Power zu erreichen, um die primäre Hypothese zu demonstrieren, dass MK-1439 100 mg einmal täglich im Vergleich zu Darunavir/Ritonavir (800 mg/100 mg) einmal täglich, jeweils in Kombination mit Truvada oder Epzicom/Kivexa, nicht unterlegen ist, bei einem einseitigen Alpha-Niveau von insgesamt 2,5 %, gemessen an dem Anteil der Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 40 Kopien/ml zu Woche 48 ( Abbott RealTime HIV-1 Assay) zu erreichen. Die Power-Berechnung geht von einer wahren Ansprechrate von 80 % zu Woche 48 für den MK-1439-Arm und Darunavir/Ritonavir-Arm unter Verwendung des NC=F-Ansatzes gemäß der Definition des FDA "Snapshot"-Ansatzes aus. Eine Marge von 10 Prozentpunkten wird verwendet, um die Nichtunterlegenheit von MK-1439 gegenüber Darunavir/Ritonavir zu definieren, jeweils in Kombination mit Truvada oder Epzicom/ Kivexa.</p> <p><u>Sicherheit:</u><br/>Basierend auf Daten, die in einer früheren Studie von DOR (Protokoll MK-1439-007) generiert wurden, verfügt die Studie mit 340 Patienten in jeder Behandlungsgruppe über eine &gt; 99 % Power, um einen Behandlungsunterschied von 14 mg/dl für</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                 | die mittlere Veränderung ab Baseline in LDL-C nachzuweisen. Die Studie hat auch >99% Leistung, um einen Behandlungsunterschied von 20 mg/dl für die mittlere Veränderung ab Baseline bei Non-HDL-C nachzuweisen.<br>Mit 340 randomisierten Patienten in jeder Behandlungsgruppe hat die Studie 90 % Power, mit 95 %iger Sicherheit zu erklären, dass der wahre Unterschied zwischen den Gruppenanteilen nicht mehr als 9,9 Prozentpunkte für eine hinreichende Häufigkeit von UE beträgt, die bei 20 % der Patienten auftritt, die entweder MK-1439 oder Darunavir/Ritonavir erhalten, jeweils in Kombination mit Truvada oder Epzicom/Kivexa. |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch                                                                                                                                           | Eine Wirksamkeitszwischenanalyse zu Woche 24 wurde zu dem Zweck durchgeführt, die Studie wegen mangelnder Wirksamkeit (Sinnlosigkeit) zu stoppen. Am 04.04.2016 überprüfte das eDMC die Ergebnisse der vorläufigen Wirksamkeitsanalysen und empfahl, die Studie wie geplant fortzusetzen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                                                                                                                                                                                | IVRS/IWRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)                                                                                                                                                                                       | Die Randomisierung wurde stratifiziert nach HIV-1-RNA ( $\leq$ oder $> 100.000$ Kopien/ml) beim Screening und NRTI Background-Therapie (FTC/TDF oder ABC/3TC, gewählt durch den Prüfer).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Alle in Frage kommenden Patienten wurden per IVRS auf eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert. Jedem Patienten wurde eine Zuordnungsnummer zugeordnet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?                                                            | IVRS/IWRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>11</b>         | Verblindung                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | a) Ja<br>b) Ja<br>c) Ja<br>Die Behandlung in der Erweiterungsphase war offen. Die Entblindung soll erfolgen, nachdem alle Patienten die 96-wöchige Basisstudie abgeschlossen haben und die Database-Lock erfolgte.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                              | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11b               | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen               | DOR, DRV, RTV und die passenden Placebos, waren identisch verpackt. Die Behandlung mit FTC/TDF und ABC/3TC war offen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 12                | Statistische Methoden                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 12a               | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p><b>Populationen</b></p> <p><u>Full-Analysis-Set (FAS):</u><br/>Die FAS-Population ist die Primärpopulation für die Analyse von Wirksamkeitsdaten. Die FAS-Population besteht aus allen randomisierten Probanden, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mindestens eine Dosis einer verblindeten Studienmedikation erhielten</li> <li>• Baseline-Daten zu allen Analysen, die Baseline-Daten erfordern, haben.</li> </ul> <p>Die Patienten wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, der sie für die Analyse der Wirksamkeitsdaten unter Verwendung der FAS-Population zugeordnet wurden.</p> <p><u>Per Protokoll-Analyse-Set (PP):</u><br/>Die PP-Population wurde als Sekundärpopulation für die Analyse der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte verwendet (Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml und &lt; 40 Kopien/ml zu Woche 48). Die PP-Population besteht aus Probanden in der FAS-Population, die keine wesentlichen Abweichungen vom Protokoll hatten, die die Ergebnisse für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte wesentlich hätten beeinflussen oder verfälschen können.</p> <p><u>All Subjects as Treated (ASAT):</u><br/>Die ASAT-Population wurde für die Analyse von Sicherheitsdaten verwendet. Die ASAT-Population besteht aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikamente erhalten haben. Die Patienten wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, die dem Studienmedikament entspricht, das sie tatsächlich für die Analyse von Sicherheitsdaten erhalten haben. Für die meisten Patienten wurde erwartet, dass dies die Behandlungsgruppe ist, in die sie randomisiert wurden. Patienten, die während der gesamten Behandlungszeit die falsche Studienmedikation eingenommen hatten, sollten in die Behandlungsgruppe aufgenommen werden, die dem tatsächlich</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>eingenenommenen Studienmedikament entspricht.</p> <p>Mindestens eine Labor- oder Vitalparameter-Messung, die im Anschluss an mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments durchgeführt wurde, war für die Einbeziehung in die Analyse jedes einzelnen spezifischen Parameters erforderlich. Um die Veränderung gegenüber der Baseline zu beurteilen, war auch eine Baseline-Messung erforderlich.</p> <p><b>Fehlende Werte</b></p> <p>Es wurden zwei Ansätze zur Handhabung von fehlenden Werten angewendet:</p> <p>Der primäre Ansatz für die Analyse des Anteils der Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml erreichten, ist der FDA "Snapshot"-Ansatz. Nach diesem Ansatz wurden nur Patienten, die folgende Kriterien erfüllen, als virologische Ansprecher zu einem bestimmten Zeitpunkt eingestuft: 1) der Patienten befanden sich in einer studienzugeordneten doppelblinden Behandlung; 2) der Patient hatte HIV-1-RNA-Messungen innerhalb eines bestimmten Analysefensters und 3) der Patient hatte die Messung, die dem Zieldatum des Zeitpunktes &lt; 50 Kopien/ml am nächsten lag. Die anderen Patienten, entweder mit einer HIV-1-RNA-Messung von <math>\geq 50</math> Kopien/ml oder ohne virologische Daten innerhalb des Analysefensters, wurden als virologische Versager in den Analysen des Anteils der Patienten, die zu diesem Zeitpunkt HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml erreichten, betrachtet.</p> <p>Darüber hinaus ermöglicht das Protokoll einem Patienten den Wechsel von einem der NRTI-Regime zum anderen (entweder von FTC/TDF zu ABC/3TC oder von ABC/3TC zu FTC/TDF) für das Management toxischer Effekte in der Basisstudie. Wenn der Wechsel nach Woche 2 erfolgte und der Patient zum Zeitpunkt des Wechsels HIV-1-RNA <math>\geq 50</math> Kopien/ml hatte, wurde der Patient zu allen Zeitpunkten nach dem Wechsel in der Basisstudie als virologische Versager angesehen.</p> <p>Der zweite Ansatz, der OF-Ansatz, wurde als Sensitivitätsanalyse für den Anteil der Patienten, die zu Woche 48 HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml erreichten,</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>durchgeführt. Bei diesem Ansatz wurden Patienten mit nicht intermittierend fehlenden Daten, die die zugewiesene Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen haben, als virologische Versager zu späteren Zeitpunkten betrachtet. Patienten mit anderen Gründen für fehlende Daten wurden von den Analysen ausgeschlossen.</p> <p><b>Demografie und Baseline Charakteristika</b></p> <p>Die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen für jedes relevante Merkmal wurde durch die Verwendung von deskriptiven Statistiken bewertet. Es wurden keine statistischen Hypothesentests zu diesen Merkmalen durchgeführt. Anzahl und der prozentuale Anteil gescreenter, randomisierter Patienten, Hauptgründe für das Scheitern des Screenings und der Hauptgrund für Abbrüche wurden dargestellt. Demographische Variablen (z.B. Alter, Geschlecht und Rasse, Region usw.), Baseline-Charakteristiken, primäre und sekundäre Diagnosen sowie vorherige und begleitende Therapien wurden je nach Behandlungsgruppe mit Hilfe von deskriptiven Statistiken für kontinuierliche oder kategoriale Variablen zusammengefasst. Zusammenfassende Statistiken über die Ausgangsmerkmale der Erkrankung, die als Wirksamkeitsparameter verwendet werden, wie HIV-1 RNA und CD4 Zellzahl, wurden ebenfalls dargestellt.</p> <p><b>Wirksamkeitsanalyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Anteil der Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml, &lt; 40 Kopien/ml und &lt; 2000 Kopien/ml erreichen:</u> Die Anteile der Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml, &lt; 40 Kopien/ml und &lt; 200 Kopien/ml erreichten, wurden zu jedem Zeitpunkt geschätzt. Der Abbott RealTime HIV-1 Assay, der eine untere Grenze für eine zuverlässige Quantifizierung von 40 Kopien/ml hat, wurde verwendet, um den HIV-1 RNA-Spiegel in Blutproben zu messen, die bei jeder Untersuchung genommen wurden. Die primäre Hypothese wurde anhand des Anteils der Patienten, die HIV-1</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>RNA &lt; 50 Kopien/ml zu Woche 48 erreichten, untersucht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Veränderung ab Baseline der CD4<sup>+</sup> T-Zellzahl</u> Die Veränderung ab Baseline der CD4<sup>+</sup> T-Zellzahl wurde zu jedem Zeitpunkt, zu dem die CD4<sup>+</sup> T-Zellzahl erhoben wurde, geschätzt, mit einem Hauptinteresse zu Woche 48. Für die Berechnungen der Veränderung ab Baseline wurden Baseline-Messungen als Tag 1 (Randomisierung) Wert für jeden Patienten definiert. In dem seltenen Fall, in dem Daten für diesen Besuch fehlten, sollte der bei dem letzten Screening-Besuch erhaltene Wert als Grundlage verwendet werden. Diese Regel war auch anzuwenden, um die Baseline-Messungen für andere Laboruntersuchungen zu definieren.</li> <li>• <u>Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens:</u> Für Patienten mit bestätigten HIV-1-RNA-Werten &lt; 50 Kopien/ml (bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten) ist TLOVR die Zeit zwischen Tag 1 und dem ersten von zwei aufeinanderfolgenden Werten (mindestens eine Woche auseinander) ≥ 50 Kopien/ml. Für Patienten, die HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml erreichten und hielten, wurde TLOVR zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung zensiert. Für Patienten, die nie bestätigte HIV-1 RNA-Werte &lt; 50 Kopien/ml (bei zwei aufeinanderfolgenden Besuchen) erreicht haben, beträgt TLOVR 0 Wochen.</li> <li>• <u>Protokoll-definiertes virologisches Versagen:</u> Patienten mit PDVF wurden identifiziert und für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst.</li> <li>• <u>Resistenz:</u> Patienten mit PDVF und diejenigen, die aus irgendeinem Grund abgebrochen haben, die Blutproben mit HIV-1 RNA &gt; 400 Kopien/ml zur Verfügung hatten, wurden auf Virusresistenz gegen Studienmedikamente untersucht. Resistenzdaten von Patienten mit PDVF und von Patienten, die die</li> </ul> |

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>Studie abgebrochen haben, wurden zusammengefasst.</p> <p><b>Sicherheitsanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Veränderung ab Baseline der Nüchternlipide:</u> Die Veränderung ab Baseline der Nüchternlipide (LDL-C, non-HDL-C, Gesamtcholesterin, HDL-C und Triglyceride) wurde analysiert, wobei das Hauptinteresse in Nüchtern-LDL-C und non-HDL-C zu Woche 48 lag.</li> <li>• <u>Unerwünschte Ereignisse:</u> Die folgenden klinischen und Labor-UE wurden zusammengefasst:<br/>1) Patienten mit mindestens einem UE, 2) Patienten mit mindestens einem UE im Zusammenhang mit einer Studienmedikation, 3) Patienten mit mindestens einem SUE, 4) Patienten mit mindestens einem SUE im Zusammenhang mit einer Studienmedikation und 5) Patienten, die eine Studienmedikation aufgrund von UE abbrechen.<br/>UE (sowohl nach PT als auch nach SOC) wurden ebenfalls zusammengefasst.</li> <li>• <u>Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund von UE:</u> Neben den Zählungen der Patienten, die die Studientherapie aufgrund eines UE abgebrochen haben, wurde auch die Zeit bis zur Beendigung der Studie aufgrund von UE geschätzt.</li> <li>• <u>Vordefinierte Änderungsgrenzen für Laborparameter:</u> Für die Zusammenfassungen der Labortests wurden Patienten mit einer Baseline und einer post-randomisierten On-Treatment-Messung einbezogen. Die Laborwerte der Patienten (basierend auf ihren anormalsten Laborwerten in Richtung des Interesses, während der Studientherapie) wurden dahingehend klassifiziert, ob sie außerhalb der vordefinierten Änderungsgrenze (PDLG) lagen und schlechter waren als zu Beginn (d.h. anormal in Richtung des Interesses). Die Kriterien wurden aus der Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events übernommen: November 2014 Version 2.</li> </ul> |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Pharmakokinetische Analyse</b><br>Für DOR-Plasma-Konzentrationen werden deskriptive Statistiken nach nominaler Zeit bereitgestellt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 12b               | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen                                                                                                                                                                                              | Um die Konsistenz des Behandlungseffekts über verschiedene Subgruppen hinweg zu beurteilen, wurde die Schätzung der Behandlungsunterschiede zwischen den Gruppen (mit einem nominalen 95 %-KI) für den primären Endpunkt berechnet und innerhalb jeder Kategorie der folgenden Klassifikationsvariablen aufgetragen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (<math>\leq</math> Median, <math>&gt;</math> Median)</li> <li>• Geschlecht (weiblich, männlich)</li> <li>• Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien/Pazifik, Afrika)</li> <li>• Rasse (weiß, schwarz, asiatisch, andere)</li> <li>• Ethnizität (Hispanisch/Lateinamerikanisch, nicht Hispanisch/ Lateinamerikanisch)</li> <li>• Screening HIV-1 RNA (HIV-1 RNA <math>\leq</math> 1000.000 Kopien/ml, HIV-1 RNA <math>&gt;</math> 100.000 Kopien/ml)</li> <li>• Baseline HIV-1 RNA (HIV-1 RNA <math>\leq</math> 100.000 Kopien/ml, HIV-1 RNA <math>&gt;</math> 100.000 Kopien/ml)</li> <li>• Chronische Hepatitis B oder C (HBV/ HCV-infiziert, HBV/HCV-uninfiziert)</li> <li>• Baseline-CD4<sup>+</sup> T-Zellen (<math>\leq</math> 50, 50-200 und <math>&gt;</math> 200 Zellen/mm<sup>3</sup>)</li> <li>• NRTI Background-Therapie (FTC/TDF, ABC/3TC)</li> </ul> |
| <b>Resultate</b>  |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 13                | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 13a               | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <u>DOR-Gruppe:</u><br>a) 385<br>b) 383<br>c) 383<br><br><u>DRV/RTV -Gruppe:</u><br>a) 384<br>b) 383<br>c) 383                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 13b               | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen                                                                                                                                               | Siehe Flow-Chart                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 14                | Aufnahme / Rekrutierung                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Item <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Charakteristikum                                                                                       | Studieninformation                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>14a</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Screening erster Patient: 01.12.2014<br>Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 05.09.2017 |
| <b>14b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde                                              | Studie laufend                                                                               |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                        |                                                                                              |
| 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; ASAT: all subjects as treated; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CD4: Cluster of differentiation 4; Cl-Cr: Kreatinin-Clearance; DOR: Doravirin; DRV: Darunavir; FAS: full analysis set; FTC: Emtricitabin; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Interaktives Web Response System; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PDLC: predefined limit of change; PDVF: Protocol-defined virologic failure; PP: per Protokoll; RNA: Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure); RTV: Ritonavir; SAP: statistical analysis plan (statistischer Analyseplan); SOC: System organ class; PT: Preferred term; TDF: Tenofovir; TLOVR: Time to loss of virologic response; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal; |                                                                                                        |                                                                                              |

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

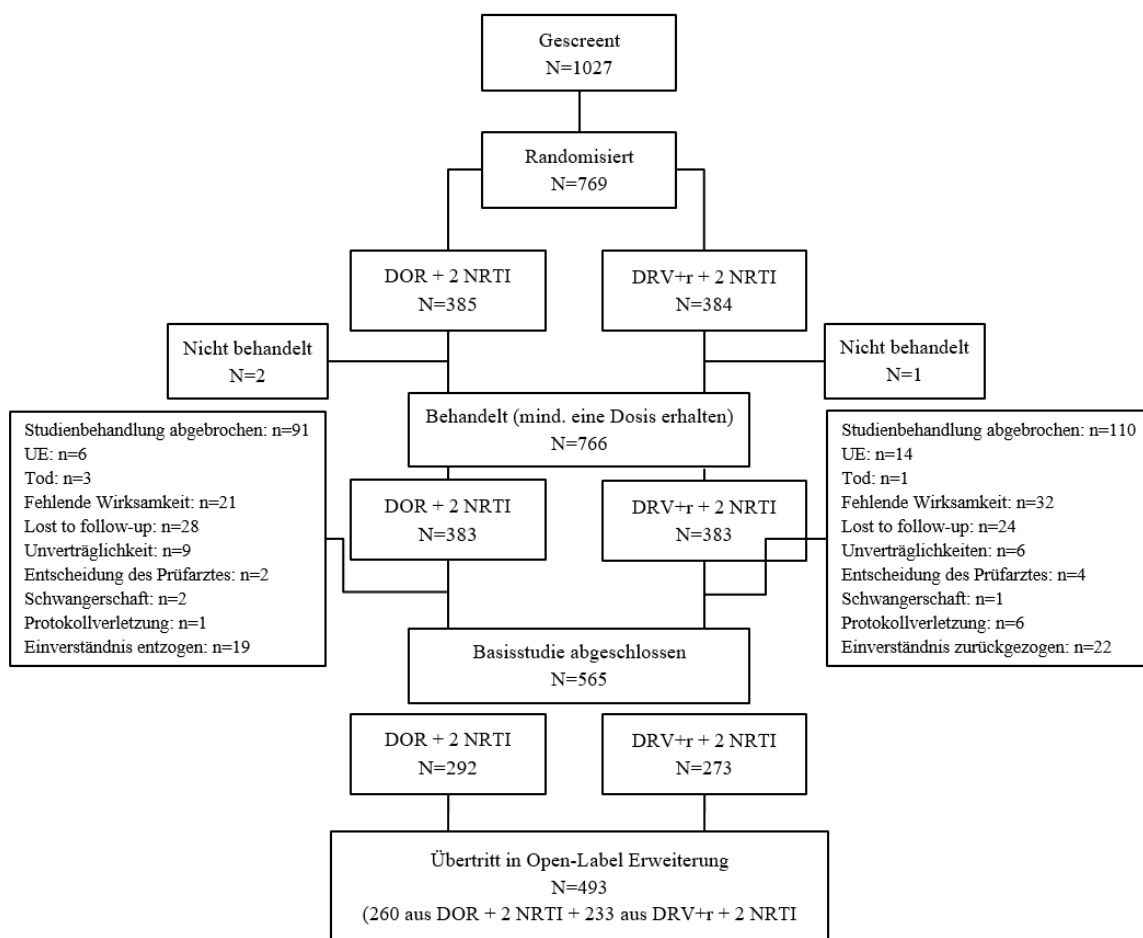


Abbildung 68: Patientenfluss in der Studie 018

Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRING-1

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>2 b</b>         | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen                                                            | Dosisfindungsstudie zum Vergleich der antiretroviralen Wirksamkeit und Verträglichkeit von drei verschiedenen Dosen von Dolutegravir im Vergleich zu einer Efavirenz-basierten Standardtherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Methoden</b>    |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>3</b>           | Studiendesign                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | Multizentrische, randomisierte, teilverblindete, parallele gruppierte Dosisfindungsstudie der Phase 2b mit einem Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 und einer Dauer von 96 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Keine Angaben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>4</b>           | Probanden / Patienten                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>4a</b>          | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten                                                    | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männliche und weibliche Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung.</li> <li>2. Der Patient erteilt eine schriftliche Einwilligungserklärung für die Studie.</li> <li>3. Der Patient ist humanes Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1)-positiv und hat eine Screening-Plasma-HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA) <math>\geq 1.000</math> Kopien/ml.</li> <li>4. Der Patient hat eine CD4 Zellzahl zum Zeitpunkt des Screenings von mindestens 200 Zellen pro <math>\mu\text{l}</math>.</li> <li>5. Der Patient hat keine antiretrovirale Behandlung für mindestens 10 Tage erhalten.</li> <li>6. Der Patient ist antiretrovirale Therapie (ART)-naiv, definiert als <math>\leq 10</math> Tage an früherer Therapie mit einer ART.</li> </ol> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient hat eine vorherige ART für mindestens 10 Tage erhalten.</li> <li>2. Schwangerschaft bei Patientinnen.</li> <li>3. Anzeichen einer primären Resistenzmutation gegen eine der antiretrovirale Substanzen.</li> <li>4. Anzeichen einer aktiven CDC Kategorie C Krankheit.</li> <li>5. elektrokardiographische Anomalien</li> <li>6. Vorliegen einer andauernden Pankreatitis oder einer Hepatitis</li> </ol> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      | 7. Bestimmte Laborwerte oder medizinische Merkmale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 4b                | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung                                                                                                                                                                                                                  | Die Studie wurde an 34 zugelassenen Zentren durchgeführt, die mit Studienmedikamenten ausgestattet waren: Frankreich, Deutschland, Italien, Russland, Spanien und in den USA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 5                 | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolutegravir 10 mg</li> <li>• Dolutegravir 25 mg</li> <li>• Dolutegravir 50 mg</li> </ul> <p>verabreicht einmal täglich unabhängig von einer Mahlzeit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efavirenz 600 mg</li> </ul> <p>einmal täglich entsprechend des Produktlabels.</p> <p>Außerdem nach Prüfarztentscheidung eine der dualen nukleo(t)sidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Therapien Abacavir plus Lamivudin oder Tenofovir plus Emtricitabin einmal täglich entsprechend der Produktlabels. Abacavir darf nur nach Ausschluss des Haplotypen HLA-B*5701 verabreicht werden.</p>                                                                                       |
| 6                 | Zielkriterien                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 6a                | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><b>Primäre Zielkriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anteil der Patienten mit einer Viruslast der HIV-1- RNA &lt; 50 Kopien/ml zu Woche 16 unter Verwendung des TLVOR-Algorithmus. Das primäre Zielkriterium wurde zu Woche 24, 48 und 96 erneut analysiert.</li> </ol> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Zeit bis zur virologischen Ansprechen unter Verwendung des TLVOR Algorithmus</li> <li>3. Abfall der HIV-1 Viruslast in den ersten beiden Wochen</li> <li>4. Zeit bis zum virologischen Versagen unter Verwendung des TLVOR Algorithmus</li> <li>5. Beziehung zwischen den pharmakokinetischen Parametern von Dolutegravir im Plasma und die</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>Veränderung der HIV-1 RNA im Vergleich zu Baseline</p> <p>6. Inzidenz der während der Therapie auftretenden genotypischen und phänotypischen Resistenzen</p> <p>7. Änderung der CD4 Zellzahl im Vergleich zu Baseline</p> <p>8. Auftreten und Schwere von unerwünschten Ereignisse</p> <p>9. Veränderung von Laborwerten, Auftreten von abnormalen Laborwerten</p>             |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung                                                                                                                                                                                 | Keine Angaben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>7</b>          | Fallzahl                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                                                                                                                                                                                                             | Anhand des primären Endpunktes, d.h. des Anteils an Patienten mit einem HIV-1 RNA Viruslast von < 50 Kopien/ml wurden circa 50 Patienten pro Studienarm gewählt, um mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % ein deutlich schlechteres virologischen Ansprechen (mind. 10 % schlechter als eine der anderen Dosierungen) im Vergleich zu den anderen Studienarmen zu identifizieren. |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch                                                                                                                                           | <p>Es wurden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 16 Wochen</li> <li>• 24 Wochen</li> <li>• 48 Wochen</li> <li>• 96 Wochen</li> </ul>                                                                                                                                                                                                     |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                                                                                                                                                                                | IVRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)                                                                                                                                                                                       | Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 wurde stratifiziert nach Screening Plasma HIV-1 RNA (> 100 000 vs. ≤ 100 000 Kopien pro ml) und Art der dualen NRTI Backbone Therapie (Abacavir/ Lamivudin vs. Tenofovir/ Emtricitabin )                                                                                                                                                     |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Alle 205 in Frage kommenden Patienten wurden per IVRS auf eine der vier Behandlungsgruppen randomisiert. Jedem Patienten wurde eine Zuordnungsnummer zugeordnet.                                                                                                                                                                                                                  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?                                                            | IVRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>11</b>         | Verblindung                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Die Studie war teilweise verblindet. Die Dosis in den Dolutegravir Studienarmen war verblindet, die Zuordnung zur Studienmedikation nicht.<br>a) Die Dosis bei Dolutegravir war verblindet, die Art der Studienmedikation nicht.<br>b) Die Dosis bei Dolutegravir war verblindet, die Art der Studienmedikation nicht.<br>c) Die Dosis bei Dolutegravir war verblindet, die Art der Studienmedikation nicht. |
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen                                                                                                                                                                                 | Keine Angaben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien                                                                                                                                                                   | <b>Populationen</b><br>ITT-E: ITT Population<br>Safety: Safety Population<br><b>Wirksamkeitsanalyse</b><br>Anteil der Patienten mit einer Viruslast der HIV-1- RNA < 50 Kopien/ml zu Woche 16, 24, 48 und 96: Anzahl und Rate der                                                                                                                                                                            |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                                        | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Patienten unter Verwendung des TLVOR-Algorithmus,</p> <p>Zeit bis zur virologischen Ansprechen unter Verwendung des TLVOR Algorithmus</p> <p>Abfall der HIV-1 Viruslast in den ersten beiden Wochen bzw. zu verschiedenen Studienzeitpunkten</p> <p>Zeit bis zum virologischen Versagen unter Verwendung des TLVOR Algorithmus</p> <p>Inzidenz der während der Therapie auftretenden genotypischen und phänotypischen Resistenzen</p> <p>Änderung der CD4 im Vergleich zu Baseline</p> <p><b>Sicherheitsanalyse</b></p> <p>Auftreten und Schwere von unerwünschten Ereignisse</p> <p>Veränderung von Laborwerten, Auftreten von abnormalen Laborwerten</p> <p><b>Pharmakokinetische Analyse</b></p> <p>Beziehung zwischen den pharmakokinetischen Parametern von Dolutegravir im Plasma und die Veränderung der HIV-1 RNA im Vergleich zu Baseline</p> |
| <b>12b</b>        | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen                                                                                                                                                                                                                 | Keine Angaben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Resultate</b>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>13</b>         | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>13a</b>        | <p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p> | <p>Dolutegravir 10 mg</p> <p>a) 53</p> <p>b) 53</p> <p>c) 51</p> <p>Dolutegravir 10 mg</p> <p>a) 51</p> <p>b) 51</p> <p>c) 48</p> <p>Dolutegravir 10 mg</p> <p>a) 51</p> <p>b) 51</p> <p>c) 48</p> <p>Efavirenz 600mg</p> <p>a) 50</p> <p>b) 50</p> <p>c) 45</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Item <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Charakteristikum                                                                                                       | Studieninformation                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>13b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow Chart                                                                                  |
| <b>14</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Aufnahme / Rekrutierung                                                                                                |                                                                                                   |
| <b>14a</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung                 | Screening erster Patient: 09. Juli 2009<br>Ende der teilverblindeten Phase:<br>12. September 2011 |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                        |                                                                                                   |
| ART: antiretrovirale Therapie; CD4: Cluster of differentiation 4; CDC: Centers for disease control and prevention; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; IVRS: Interactive voice response system; ITT: intention to treat; NRTI: nukleo(t)sidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: ribonucleic acid (Ribonukleinsäure); TLVOR: time to loss of virologic response |                                                                                                                        |                                                                                                   |

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

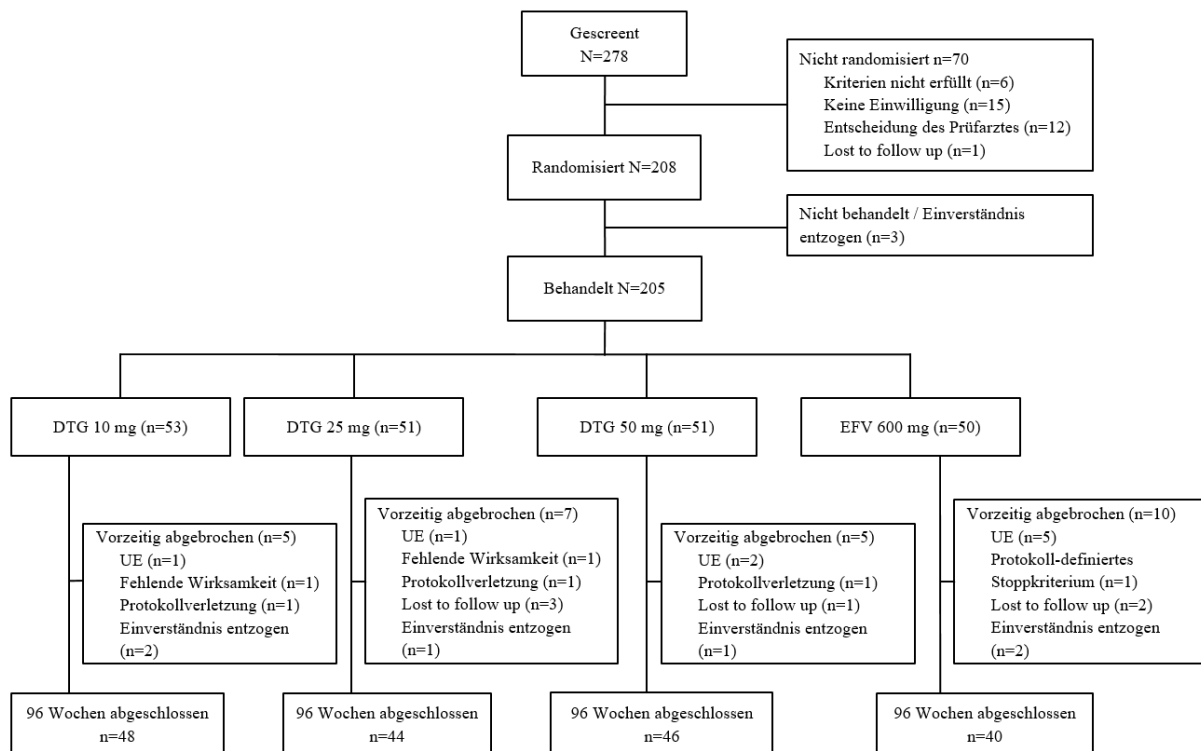


Abbildung 69: Patientenfluss in der Studie SPRING-1

Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SINGLE

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>2 b</b>         | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen                                                            | Nichtunterlegenheitsstudie der antiretroviralen Wirksamkeit und Sicherheit von Dolutegravir in Kombination mit Abacavir und Lamivudin gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovir und Emtricitabin bei antiretroviral nicht vorbehandelten, mit humanem Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infizierten Patienten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Methoden</b>    |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>3</b>           | Studiendesign                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie der Phase 3 mit einem Zuteilungsverhältnis 1:1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Berichtete Änderungen:<br>Aufnahme einer open-label Phase beider Behandlungsarme von Woche 96 bis Woche 144 nach Zeigen der Überlegenheit von Dolutegravir zu Woche 48                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>4</b>           | Probanden / Patienten                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>4a</b>          | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten                                                    | <u>Einschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männliche oder weibliche Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung.</li> <li>2. Der Patient erteilt eine schriftliche Einwilligungserklärung für die Studie.</li> <li>3. Der Patient ist HIV-1-positiv und hat eine Screening-Plasma-HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA) <math>\geq 1.000</math> Kopien/ml.</li> <li>4. Der Patient zeigt keine genotypische Evidenz einer viralen Resistenz zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>5. Der Patient ist HLA-B*5701 negativ.</li> <li>6. Der Patient hat zuvor keine antiretrovirale Therapie erhalten.</li> </ol> <u>Ausschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient hat eine vorherige antiretrovirale Behandlung für mindestens 10 Tage erhalten.</li> <li>2. Patientinnen, die schwanger sind oder stillen.</li> <li>3. Der Patient hat eine moderate oder schwere hepatische Einschränkung.</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                           | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                            | <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Der Patient hat eine berechnete Kreatinin Clearance von weniger als 50 ml pro Minute.</li> <li>5. Evidenz für eine aktive Erkrankung der CDC Kategorie C</li> <li>6. Hepatitis B positiv zum Zeitpunkt des Screenings oder eine absehbare Therapie gegen Hepatitis C im Laufe der Studie</li> <li>7. Frühere (<math>\leq 3</math> Monate) oder bestehende obere oder untere gastrointestinale Blutungen</li> <li>8. Frühere oder bestehende Allergie oder Intoleranz gegenüber einer der Prüfsubstanzen, einem der Inhaltsstoffe oder der Substanzklasse</li> <li>9. Bestehende oder frühere (innerhalb der letzten 5 Jahre) Malignität</li> <li>10. HIV-1 Vakzinierung bis zu 90 Tage vor Screening.</li> <li>11. Behandlung mit einem Immunmodulator bis zu 28 Tage vor Screening.</li> <li>12. Grad 4 Labor-Anomalität</li> <li>13. Virale Primärresistenz im Screening</li> <li>14. Alaninaminotransferase (ALT) <math>&gt; 5x</math> der Obergrenze des Normbereichs (ULN)</li> <li>15. ALT <math>\geq 3x</math> ULN und Bilirubin <math>\geq 1,5x</math> ULN (mit <math>&gt; 35\%</math> direktem Bilirubin)</li> <li>16. Geschätzte Kreatinin-Clearance von <math>&lt; 50\text{ml/min}</math> mit der Cockcroft-Gault Methode</li> </ol> |
| <b>4b</b>         | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung                                                        | Multizentrische Studie mit Studienzentren in Australien, Belgien, Kanada, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Rumänien, Spanien, UK und USA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>5</b>          | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolutegravir 50 mg plus Abacavir 600 mg und Lamivudin 300 mg jeweils einmal täglich</li> <li>• Efavirenz 600 mg plus Tenofovir DF 300 mg und Emtricitabin 200 mg jeweils einmal täglich</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>6</b>          | Zielkriterien                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6as</b>        | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><b>Primäre Zielkriterien:</b></p> <p>Anteil der Patienten mit einer Viruslast der HIV-1- RNA &lt; 50 Kopien pro ml zu Woche 48 bzw. 96</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zeit bis zum viralen Ansprechen, d.h. einer HIV-1 RNA Konzentration von &lt; 50 Kopien pro ml</li> <li>2. Änderung in der CD4+-Zellzahl im Vergleich zu Baseline</li> <li>3. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit gemessen am Auftreten und der Schwere von unerwünschten Ereignissen</li> <li>4. Auftreten einer genotypischen und phänotypischen Resistenz gegen Dolutegravir, Efavirenz oder einer der Substanzen der jeweiligen nukleo(t)sidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Therapie</li> <li>5. PRO unter Verwendung des EuroQoL five dimensions (EQ-5D) und Symptom Distress Module (SDM)</li> </ol> |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung                                                                                                                                                                                                      | Keine Angaben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>7</b>          | Fallzahl                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                                                                                                                                                                                                                                  | Unter der Annahme einer Ansprechrate von 75 % werden 394 Patienten pro Studienarm benötigt, um bei einer Nichtunterlegenheitsschwelle von 10 % und einem 2,5 %-igen einseitigen Signifikanzniveau eine Power von 90 % zu erreichen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch                                                                                                                                                                | Es wurden folgende Analysen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 48 Wochen</li> <li>• 96 Wochen</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                                                                                                                                                                                                     | Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 wurde stratifiziert nach Screening Plasma HIV-1 RNA und Screening CD4 Zellzahl.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)                                                                                                                                                                                                            | Blockrandomisierung, Stratifizierung nach Screening Plasma HIV-1 RNA ( $\leq 100\,000$ vs. $> 100\,000$ Kopien pro ml) und der Screening CD4-Zellzahl ( $\leq 200$ vs. $> 200$ Zellen pro $\mu$ l).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Zentrale Randomisierung via IVRS. Jedem Patienten wurde per Telefon eine Zuordnungsnummer zugeordnet unter Verwendung der eigenen validierten Software RANDALL von GlaxoSmithKline.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?                                                            | IVRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>11</b>         | Verblindung                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Die Studie war doppelt verblindet.<br>a) Ja, bis zum Studienende zur Untersuchung zu Woche 96.<br>b) Ja, bis zum Studienende zur Untersuchung zu Woche 96.<br>c) Ja, bis zur Analyse zu Woche 48<br>Nach Woche 96 offene Studiendurchführung bis Woche 144.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien                                                                                                                                                                   | <p><b>Populationen</b></p> <p>ITT: Intent to treat Population<br/>Safety: Safety Population<br/>ITT und Safety Population waren in dieser Studie identisch.<br/>PP: Per Protocol Population</p> <p><b>Wirksamkeitsanalyse</b></p> <p><u>Anteile der Patienten mit HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien pro ml:</u></p> <p>adjustierte Risikodifferenzen (Cochrane-Mantel-Haenszel) stratifiziert nach Baseline HIV-1 RNA und CD4+ Zellzahl. Die Nichtunterlegenheit gilt als erreicht, falls die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls &gt; -10 % ist. ITT und Per Protocol Analyse wurden durchgeführt. Im Fall einer gezeigten Nichtunterlegenheit in der ITT und der PP Population, wurde</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>die zusätzliche Analyse auf Überlegenheit von Dolutegravir präspezifiziert.</p> <p><u>Zeit bis zum viralen Ansprechen:</u><br/>Kaplan-Meier Kurven und generalisierter Wilcoxon Test</p> <p><u>Absolute Werte und Änderung der CD4 Zellzahl im Vergleich zu Baseline:</u><br/>Adjustierte MMRM Analysen nach den Strata Baseline HIV-1 RNA und CD4+ Zellzahl</p> <p><u>Zeit bis zum virologischen Versagen:</u><br/>Inzidenz genotypischer und phänotypischer Resistenzen, Anzahl, Raten und Listing</p> <p><b>Sicherheitsanalyse</b><br/><u>Auftreten und Schwere von unerwünschten Ereignissen:</u> Deskriptive Darstellung der Häufigkeiten.<br/><u>Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</u><br/><u>Änderung von Laborwerten:</u><br/>Absolute Werte und Änderung von Laborwerten wie Serum Kreatinin Level, Urin Albumin-Kreatinin-Quotient, ALT, Aspartataminotransferase (AST), Bilirubin und alkalischer Phosphatase (ALP)</p> <p><b>Patient Reported Outcome</b><br/>Deskriptive Darstellungen für die Änderungen der jeweiligen Scores gegenüber Baseline</p> |
| 12b               | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen                                                                                                                                                                                              | Für den primären Endpunkt wurden Subgruppen Analysen sowie Homogenitätstests über die Stratifizierungsvariablen auf einem 10 % Niveau durchgeführt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Resultate</b>  |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 13                | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 13a               | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>Dolutegravir 50 mg plus Abacavir 600 mg und Lamivudin 300 mg:</p> <p>a) 422<br/>b) 414<br/>c) 414</p> <p>Efavirenz 600 mg plus Tenofovir DF 300 mg und Emtricitabin 200 mg:<br/>a) 422</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Item <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Charakteristikum                                                                                                       | Studieninformation                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                        | b) 419<br>c) 419                                                                                                                                                                                                  |
| <b>13b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow Chart                                                                                                                                                                                                  |
| <b>14</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Aufnahme / Rekrutierung                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>14a</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung                 | Screening erster Patient: 01. Februar 2011<br>Screening letzter Patient: 13. Juni 2011<br>Letzter Patientenbesuch zu Woche 48: 14. Mai 2012<br>Studiendauer: 96 Wochen mit anschließender offener Follow up Phase |
| <b>14b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde                                                              | Keine Angabe                                                                                                                                                                                                      |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                   |
| ALP: alkalische Phosphatase; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CD4: Cluster of differentiation 4; CDC: Centers for disease control and prevention; EQ-5D: EuroQoL five dimensions; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; ITT: intention to treat; IVRS: Interactive voice response system; MMRM: Mixed effect model repeat measurement; NRTI: nukleo(t)sidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PP: per Protokoll; PRO: patient reported outcome; RNA: Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure); SDM: Symptom Distress Module; ULN: Upper limit of normal |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                   |

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

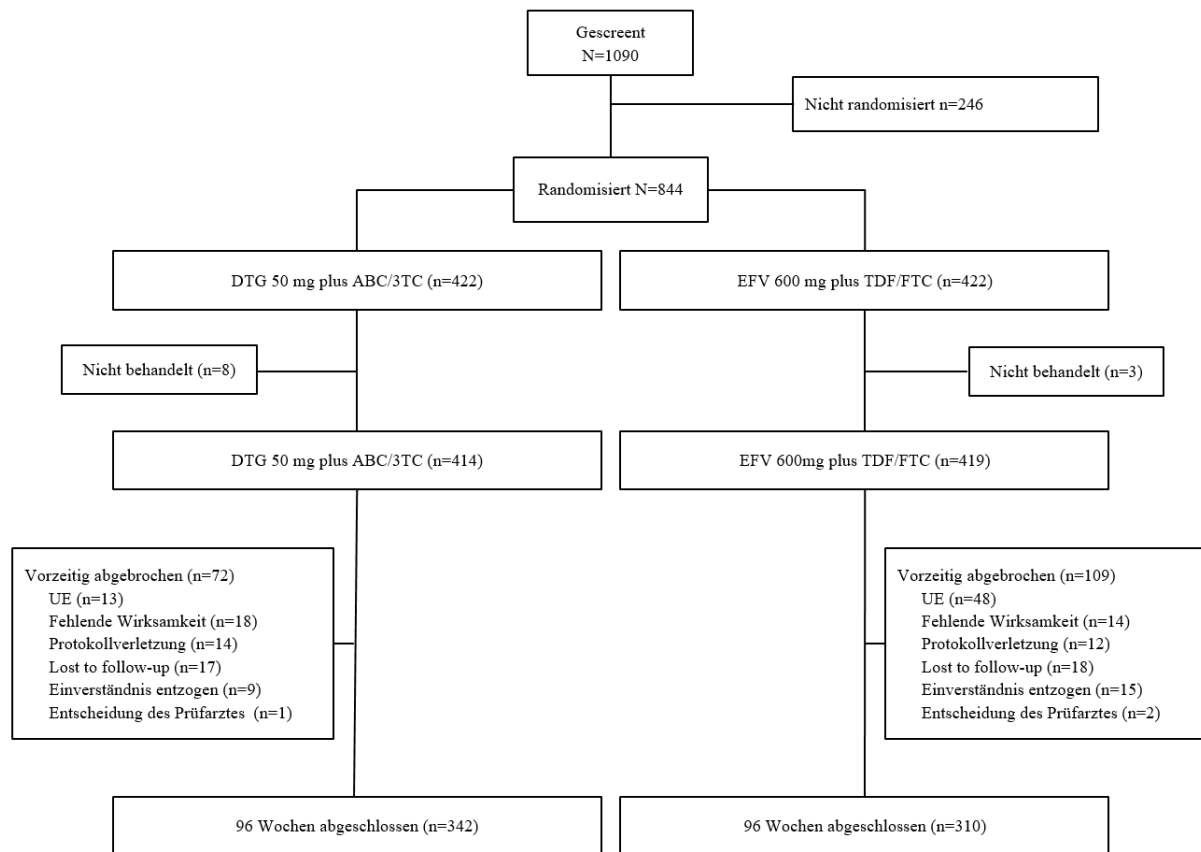


Abbildung 70: Patientenfluss in der Studie SINGLE

Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FLAMINGO

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>2 b</b>         | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen                                                            | Nichtunterlegenheitsstudie der antiretroviralen Wirksamkeit und Sicherheit von Dolutegravir gegenüber Darunavir in Kombination mit Ritonavir bei antiretrovirale Therapie (ART)-naiven mit humanem Immunodefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infizierten Patienten<br>Hypothese: Die Behandlung mit Dolutegravir ist der mit Darunavir in Kombination mit Ritonavir nicht unterlegen gemäß dem Anteil der Patienten mit einer Viruslast von weniger als 50 Kopien/ml zu Woche 48 bzw. zu Woche 96                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Methoden</b>    |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>3</b>           | Studiendesign                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | Phase 3b, multizentrische, offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte, parallele Nichtunterlegenheitsstudie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Keine Angaben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>4</b>           | Probanden / Patienten                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>4a</b>          | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten                                                    | <u>Berichtete Einschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männliche oder weibliche Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren.</li> <li>2. Der Patient erteilt eine schriftliche Einwilligungserklärung.</li> <li>3. Der Patient ist HIV-1-positiv mit einer Screening-Plasma-HIV-1-RNA <math>\geq 1.000</math> Kopien/ml.</li> <li>4. Der Patient ist ART-naiv.</li> <li>5. Der Patient zeigt keine Primärresistenz gegenüber NRTIs oder Proteaseinhibitoren.</li> </ol> <u>Berichtete Ausschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evidenz für eine aktive Erkrankung der CDC Kategorie C</li> <li>2. Schwangere Frauen.</li> <li>3. Moderate oder schwere Leberfunktionsstörungen</li> <li>4. Eine absehbare Therapie gegen Hepatitis C im Laufe der Studie.</li> <li>5. Geschätzte Kreatinin Clearance von <math>\leq 50</math> ml/min.</li> <li>6. Bestehende oder frühere (innerhalb der letzten 5 Jahre) Malignität</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>7. HIV-1 Vakzinierung bis zu 90 Tage vor Screening.</p> <p>8. Behandlung mit einem Immunmodulator bis zu 28 Tage vor Screening.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>4b</b>         | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung                                                                                                                                                                                                                  | Die Studie wurde an 64 zugelassenen Zentren durchgeführt, die mit Studienmedikamenten ausgestattet waren: Frankreich, Deutschland, Italien, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Spanien, Schweiz und in den USA.                                                                                                                                                                                                |
| <b>5</b>          | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolutegravir 50 mg einmal täglich</li> <li>• Darunavir 800 mg plus Ritonavir 100 mg jeweils einmal täglich</li> </ul> <p>Außerdem erhalten die Patienten nach Prüfarztentscheidung eine der dualen nukleo(t)sidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Backbone-Therapien Abacavir plus Lamivudin oder Tenofovir plus Emtricitabin (jeweils koformuliert)</p> |
| <b>6</b>          | Zielkriterien                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>6a</b>         | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><b>Primäre Zielkriterien:</b></p> <p>Anteil der Patienten mit einer Viruslast der HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA) &lt; 50 Kopien/ml zu Woche 48 unter Verwendung des FDA Snapshot Algorithmus</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <p>1. Anteil der Patienten mit einer Viruslast der HIV-1- RNA &lt; 50 Kopien/ml zu</p>                                                                              |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                       | <p>Woche 96 unter Verwendung des FDA Snapshot Algorithmus</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Zeit bis zum virologischen Ansprechen unter Verwendung des FDA Snapshot Algorithmus</li> <li>3. Zeit bis zum virologischen Versagen unter Verwendung des FDA Snapshot Algorithmus</li> <li>4. Änderung der CD4 und CD8 Zellzahl zu Woche 48 bzw. 96 gegenüber Baseline</li> <li>5. Änderung des LDL-Cholesterin zu Woche 48 bzw. 96 gegenüber Baseline</li> <li>6. Inzidenz der während der Therapie auftretenden genotypischen und phänotypischen Resistenzen</li> <li>7. Krankheitsprogress</li> <li>8. Auftreten und Schwere von unerwünschten Ereignissen</li> <li>9. Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> <li>10. Beurteilung gesundheitsbezogener Ergebnisse bezüglich des EuroQoL five dimensions (EQ-5D), HIV Treatment Satisfactory Questionnaire (HIV TSQ) und Symptom Distress Module (SDM)</li> </ol> |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung                                       | Keine Angaben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>7</b>          | Fallzahl                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                                                                   | Unter der Annahme einer Ansprechrate von 80 % für den primären Endpunkt (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml), einer Nichtunterlegenheitsschwelle von 12 % und einem Signifikanzniveau von 2,5 % sind 234 Patienten pro Studienarm geplant, um 90 % Power zu erreichen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Es wurden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 48 Wochen</li> <li>• 96 Wochen</li> </ul> <p>Die Studie konnten laut Protokoll bei Sicherheitsbedenken abgebrochen werden.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                                      | Zentrale Randomisierung via validierter Randomisierungssoftware.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)                                             | Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 wurde stratifiziert nach HIV-1-RNA beim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                 | Screening (> 100 000 vs. ≤ 100 000 Kopien pro ml) und Art der dualen NRTI Backbone Therapie (Abacavir/ Lamivudin vs. Tenofovir/ Emtricitabin)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 9                 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Patienten wurden auf eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Die Studie war offen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 10                | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?                                                            | Zentrale Randomisierung. Liste durch den Studienstatistiker via validierter Randomisierungssoftware erstellt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 11                | Verblindung                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 11a               | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Es handelt sich um eine offene Studie, d.h. weder die Patienten noch die Behandler waren verblindet.<br>a) Nein<br>b) Nein<br>c) Nein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 11b               | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 12                | Statistische Methoden                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 12a               | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien                                                                                                                                                                   | <p><b>Populationen</b></p> <p>ITT: Modifizierte Intent to treat Population<br/> PP: Per Protocol Population<br/> Safety: Modifizierte Safety Population</p> <p>Ein Patient eines Studienzentrums in Russland wurde wegen Non-Compliance in einer anderen Studie ausgeschlossen. Das Studienzentrum wurde geschlossen.</p> <p><b>Wirksamkeitsanalyse:</b></p> <p><u>Anteil der Patienten mit einer Viruslast von &lt; 50 Kopien/ml zu Woche 48 bzw. 96:</u><br/> adjustierte Risikodifferenzen (Cochran-Mantel-Haenszel), Nichtunterlegenheit gilt als erreicht, falls die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls &gt; -12 % ist, ITT und Per Protocol Analyse. Im Fall einer gezeigten Nichtunterlegenheit in der ITT und der PP Population, wurde die</p> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                              | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                               | <p>zusätzliche Analyse auf Überlegenheit von Dolutegravir präspezifiziert.</p> <p><u>Zeit bis zum virologischen Ansprechen:</u><br/>Kaplan-Meier Kurven für das Ansprechen bezüglich des Schwellenwerts von 50 Kopien/ml</p> <p>Anteil der Patienten, die nach dem Snapshot-Algorithmus als virologische Versager klassifiziert wurden und Zeit bis zum virologischen Versagen: adjustierte Risikodifferenzen (Cochran-Mantel-Haenszel) und Kaplan-Meier-Kurven</p> <p><u>Resistenz:</u> Patienten, die als virologische Versager nach dem Snapshot-Algorithmus klassifiziert wurden, wurden für die Entwicklung der Resistenz gegen Studienmedikamente bewertet. Es wurden genotypische und phänotypische Resistenzdaten von Patienten mit virologischem Versagen zusammengefasst.</p> <p><u>Änderung der CD4 und CD8 Zellzahlen:</u><br/>Absolute Werte und Änderung von Laborparametern im Vergleich zu Baseline: z.B. LDL Cholesterin, Serum Kreatinin, Albumin-Kreatinin-Quotient</p> <p><b>Sicherheitsanalyse</b></p> <p><u>Auftreten und Schwere von unerwünschten Ereignissen:</u> Deskriptive Darstellung der Häufigkeiten.</p> <p>Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse:</p> <p><b>Patient Reported Outcome</b></p> <p>Deskriptive Darstellungen für die Änderungen der jeweiligen Scores gegenüber Baseline im EQ-5D, HIV TSQ und SDM</p> |
| <b>12b</b>        | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen                                                                                                                       | Um die Konsistenz des Behandlungseffekts zu beurteilen, wurden Subgruppenanalysen für die Stratifizierungsfaktoren und nach Hauptsubgruppen durchgeführt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Resultate</b>  |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>13</b>         | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>13a</b>        | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, | <p>Dolutegravir 50 mg</p> <p>a) 243<br/>b) 243<br/>c) 242</p> <p>Darunavir + Ritonavir 800 mg/100 mg</p> <p>a) 245</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Item <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Charakteristikum                                                                                                       | Studieninformation                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden                                                    | b) 242<br>c) 242                                                                                                                                                              |
| <b>13b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart                                                                                                                                                              |
| <b>14</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Aufnahme / Rekrutierung                                                                                                |                                                                                                                                                                               |
| <b>14a</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung                 | Screening erster Patient: 31.10.2011<br>Screening letzter Patient: 24.05.2012<br>Datenschnitt:<br>22.04.2013 (48 Wochen)<br>02.04.2014 (96 Wochen)<br>Studiendauer: 96 Wochen |
| <b>14b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde                                                              | Studie abgeschlossen                                                                                                                                                          |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                               |
| CD4/8: Cluster of differentiation 4/8; EQ-5D: EuroQoL five dimensions; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HIV TSQ: HIV Treatment Satisfactory Questionnaire; ITT: intention to treat; LDL: low-density lipoprotein; NRTI: nukleo(t)sidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PP: per Protokoll; RNA: Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure); SDM: Symptom Distress Module; |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                               |

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

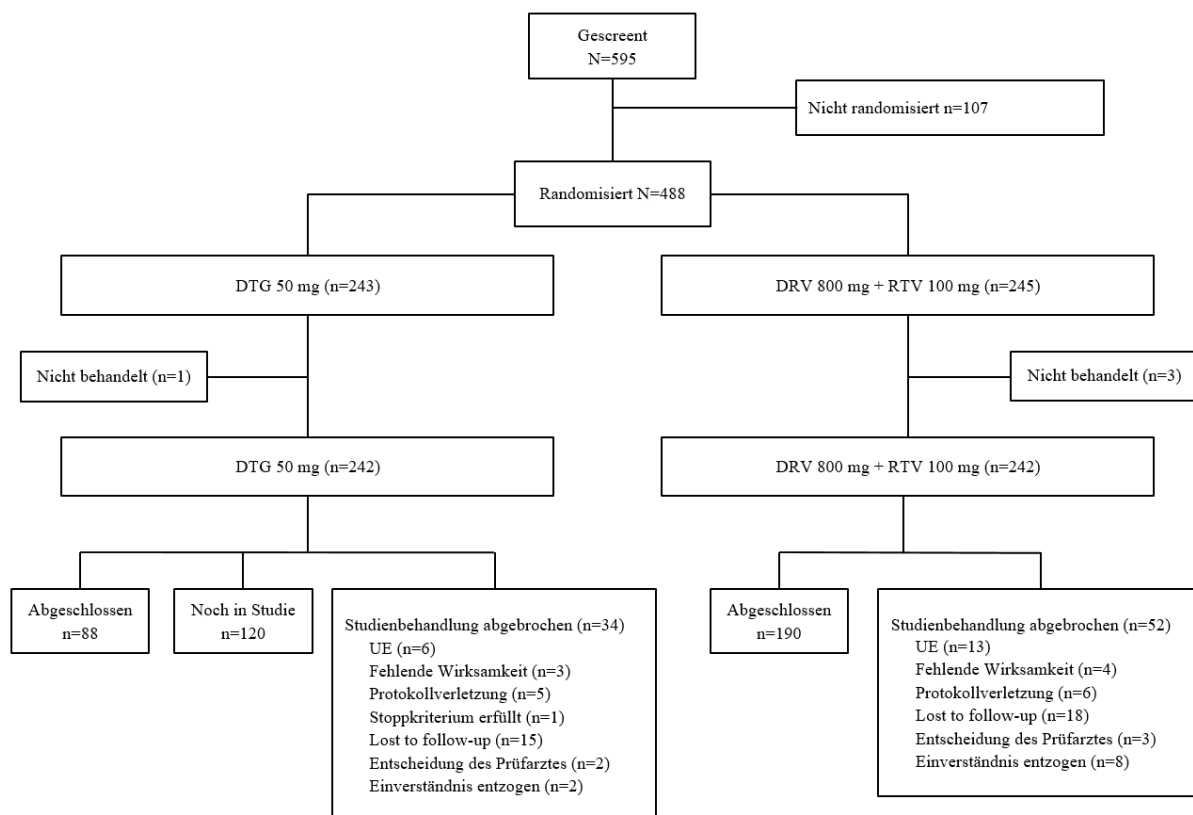


Abbildung 71: Patientenfluss in der Studie FLAMINGO

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-140 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 007

Studie: 007

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

|                             |        |
|-----------------------------|--------|
| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
| CLINICAL STUDY REPORT 007   | CSR    |
|                             |        |

**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:

Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

**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:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Virologisches Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: CD4-Zellzahl****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

## Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---



**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 021

Studie: 021

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

|                             |        |
|-----------------------------|--------|
| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
| CLINICAL STUDY REPORT 021   | CSR    |
|                             |        |

**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:

Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

**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:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: AIDS-definierende Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Virologisches Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: CD4-Zellzahl**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---



Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 018

Studie: 018

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

|                             |        |
|-----------------------------|--------|
| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
| CLINICAL STUDY REPORT 018   | CSR    |
|                             |        |

**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:

Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

**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:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: AIDS-definierende Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Virologisches Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: CD4-Zellzahl**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRING-1

Studie: SPRING-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

|                             |             |
|-----------------------------|-------------|
| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel      |
| Stellbrink 2013 SPRING-1    | Publikation |
|                             |             |

**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:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, 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:

Die fehlende Verblindung führt nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene, wird aber bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

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

☒ ja      ☐ nein

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

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird objektiv erhoben und eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung ist nicht möglich. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: AIDS-definierende Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

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

☒ ja      ☐ nein

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

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

AIDS-definierende Ereignisse werden im Rahmen der UE dokumentiert. Zwar sind UE grundsätzlich subjektiv berichtete Endpunkte, die Einstufung in AIDS-definierenden Ereignisse basiert jedoch nicht allein auf subjektiven Kriterien, sodass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Virologisches Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

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

☒ ja      ☐ nein

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

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird objektiv erhoben und eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung ist nicht möglich. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: CD4-Zellzahl****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wird objektiv erhoben und eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung ist nicht möglich. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE nach SOC)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

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

☒ ja      ☐ nein

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

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

☐ niedrig      ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Unerwünschte Ereignisse sind grundsätzlich subjektiv berichtete Endpunkte, weshalb eine mögliche Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht ausgeschlossen werden kann. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für UE als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (SUE)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da die Einstufung für SUE nicht allein auf subjektiven Kriterien basieren, wird das Verzerrungspotenzial trotz der fehlenden Verblindung niedrig eingestuft.

---

## Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SINGLE

Studie: SINGLE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

|                             |             |
|-----------------------------|-------------|
| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel      |
| Walmsley 2015 SINGLE        | Publikation |
|                             |             |

## 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:

Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

**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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: AIDS-definierende Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Virologisches Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: CD4-Zellzahl**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde in doppelblindem Design durchgeführt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

## Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FLAMINGO

## Studie: FLAMINGO

## Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel      |
|-----------------------------|-------------|
| Molina 2015 FLAMINGO        | Publikation |
|                             |             |

## 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:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, 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:



Die fehlende Verblindung führt nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene, wird aber bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird objektiv erhoben und eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung ist nicht möglich. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Virologisches Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

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

☒ ja      ☐ nein

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

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wird objektiv erhoben und eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung ist nicht möglich. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: CD4-Zellzahl****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

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

☒ ja      ☐ nein

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

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wird objektiv erhoben und eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung ist nicht möglich. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE nach SOC)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☐ niedrig      ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Unerwünschte Ereignisse sind grundsätzlich subjektiv berichtete Endpunkte, weshalb eine mögliche Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht ausgeschlossen werden kann. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für UE als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (SUE)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da die Einstufung für SUE nicht allein auf subjektiven Kriterien basieren, wird das Verzerrungspotenzial trotz der fehlenden Verblindung niedrig eingestuft.

---

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

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

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

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

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

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

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

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

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

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

---

---

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

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

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

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

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

---

---

2.

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

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

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

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

*Beispiele zu a und b:*

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

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

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

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

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

*Zulässige Gründe sind:*

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



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

- ☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

---

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

z. B.

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

- ☐ **ja**
- ☐ **nein**

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

---

---

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

---

---