Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil (Delstrigo®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 A

Fixdosiskombination zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.01.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **10**
Abkürzungsverzeichnis ... **13**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **16**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 17
4.2 Methodik ... 30
4.2.1 Fragestellung ... 30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 32
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 41
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 46
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 65
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 70
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 71
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 71
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 74
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 75
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 75
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 75

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 75
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 76
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 79
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 82
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 84
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 84
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 97
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 98
4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT ... 98
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 158
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 165
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 165
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 165
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 166
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 166
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 167
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 168
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 168
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 168
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 168
4.3.2.3.3.1 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 168
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 169
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 174
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 174
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 175
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 181
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 181
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 181
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 182
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 182
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 182
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 183
4.7 Referenzliste ... 184
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 188
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 195
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 204
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 205

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 280
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 311

Tabellenverzeichnis

Seite

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 20

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 21

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 22

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten 23

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 24

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 25

Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF gegenüber der zVT[a] auf Endpunktebene zu Woche 96 29

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 34

Tabelle 4-9: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten 35

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 36

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 37

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 38

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 39

Tabelle 4-14: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 52

Tabelle 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59

Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62

Tabelle 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten 66

Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in antiretroviral vorbehandelten Patienten 66

Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67

Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 73

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73

Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73

Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für adjustierte indirekte Vergleiche 76

Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für adjustierte indirekte Vergleiche 79

Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten 82

Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zVT DTG+2 NRTI in antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten 83

Tabelle 4-32: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT 84

Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen (I) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-36 Charakterisierung der Studienpopulationen (II) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen (I) – RCT mit der zVT für den adjustierten indirekten Vergleich 92
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen (II) – RCT mit der zVT für den adjustierten indirekten Vergleich 93
Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT 97
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 98
Tabelle 4-41: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 99
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Mortalität 99
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT für indirekte Vergleiche 100
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gesamtmortalität zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 101
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtmortalität zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 102
Tabelle 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 103
Tabelle 4-47: Operationalisierung von AIDS-definierenden Ereignissen 104
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für AIDS-definierende Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche 104
Tabelle 4-49: Ergebnisse für AIDS-definierende Ereignisse zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 106
Tabelle 4-50: Ergebnisse für AIDS-definierende Ereignisse zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 107
Tabelle 4-51: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 108
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Virologisches Ansprechen 108
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Virologisches Ansprechen in RCT für indirekte Vergleiche 110
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 112
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen zu Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 113
Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 114

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Virologisches Versagen (PDVF) 115

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 116

Tabelle 4-59: Operationalisierung der CD4-Zellzahl 116

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CD4-Zellzahl in RCT für indirekte Vergleiche 117

Tabelle 4-61: Ergebnisse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 48 für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 119

Tabelle-4-62: Ergebnisse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 96 für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 121

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 123

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse 123

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (UE, sowie UE, die zum Therapieabbruch führten und UE nach SOC) in RCT für indirekte Vergleiche 124

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (SUE) in RCT für indirekte Vergleiche 125

Tabelle 4-67: Ergebnisse für UE zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 126

Tabelle 4-68: Ergebnisse für UE zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 128

Tabelle 4-69: Ergebnisse für SUE zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 129

Tabelle 4-70: Ergebnisse für SUE zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 130

Tabelle 4-71: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 132

Tabelle 4-72: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 133

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 135

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 136

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 138

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 139

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 141

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 142

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI..... 144

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI..... 145

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Herzerkrankungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 147

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Herzerkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI 148

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI..... 149

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI..... 151

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI..... 152

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI..... 154

Tabelle 4-87: Häufige UE (MedDRA PT; bei ≥ 10 % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 48, Studie 021..... 155

Tabelle 4-88: Häufige UE (MedDRA PT, bei ≥ 10 % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 96, Studie 021..... 156

Tabelle 4-89: Häufige UE (MedDRA PT, bei ≥ 10 % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 96, Studie SPRING-1 157

Tabelle 4-90: Häufige UE (MedDRA PT, bei ≥ 10 % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 96, Studie SINGLE..... 158

Tabelle 4-91: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI..... 160

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems für die Subgruppe Geschlecht zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI..... 161

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für die Subgruppe Ethnizität zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI..... 163

Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 166

Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 166
Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 167
Tabelle 4-97: Ergebnisse zum Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF gegenüber der zVT[a] auf Endpunktebene zu Woche 96 ... 177
Tabelle 4-98: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 181
Tabelle 4-99: Liste der eingeschlossenen Studien ... 184
Tabelle 4-100: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT Dolutegravir in antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ... 204
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 021 ... 281
Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRING-1 ... 299
Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SINGLE ... 305
Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 021 ... 312
Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRING-1 ... 319
Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SINGLE ... 327

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation [Eigene Darstellung] ... 52

Abbildung 2: Indirekter Vergleich DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI, Brückenkomparator EFV in Kombination mit einer Sockeltherapie bestehend aus zwei NRTIs ... 56

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ... 64

Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei antiretroviral vorbehandelten Patienten ... 65

Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> ... 74

Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ... 80

Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT DTG bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ... 81

Abbildung 8: Indirekter Vergleich DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI, Brückenkomparator EFV+2 NRTI ... 99

Abbildung 9: Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI ... 102

Abbildung 10: Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI ... 103

Abbildung 11: Indirekter Vergleich DOR/3TC/TDF vs. DTG, Brückenkomparator EFV+2 NRTI ... 103

Abbildung 12: Meta-Analyse für AIDS-definierende Ereignisse aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI, Peto-OR ... 108

Abbildung 13: Indirekter Vergleich DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI, Brückenkomparator EFV+2 NRTI ... 108

Abbildung 14: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI ... 113

Abbildung 15: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI ... 114

Abbildung 16: Indirekter Vergleich DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI, Brückenkomparator EFV+2 NRTI ... 115

Abbildung 17: Indirekter Vergleich DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI, Brückenkomparator EFV+2 NRTI ... 116

Abbildung 18: Meta-Analyse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 96; DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI 122
Abbildung 19: Indirekter Vergleich DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI, Brückenkomparator EFV+2 NRTI 123
Abbildung 20: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI 127
Abbildung 21: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI 129
Abbildung 22: Meta-Analyse für SUE aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI 130
Abbildung 23: Meta-Analyse für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI 131
Abbildung 24: Meta-Analyse für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI 133
Abbildung 25: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI 134
Abbildung 26: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI 136
Abbildung 27: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI 137
Abbildung 28: Meta-Analyse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI 139
Abbildung 29: Meta-Analyse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI 140
Abbildung 30: Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI 142
Abbildung 31: Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI 143
Abbildung 32: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI 145
Abbildung 33: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI 146
Abbildung 34: Meta-Analyse für Herzerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI 148
Abbildung 35: Meta-Analyse für Herzerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI 149
Abbildung 36: Meta-Analyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI 150
Abbildung 37: Meta-Analyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI 152

Abbildung 38: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI, Peto-OR 153

Abbildung 39: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI, Peto-OR 155

Abbildung 40: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI für die Subgruppe Geschlecht, Kategorie männlich 162

Abbildung 41: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI für die Subgruppe Geschlecht, Kategorie weiblich 162

Abbildung 42: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT zu Woche 96; für indirekte Vergleiche, DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI für die Subgruppe Ethnizität, Kategorie weiß 164

Abbildung 43: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT zu Woche 96; für indirekte Vergleiche, DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI für die Subgruppe Ethnizität, Kategorie nicht weiß 164

Abbildung 44: Patientenfluss in der Studie 021 298

Abbildung 45: Patientenfluss in der Studie SPRING-1 304

Abbildung 46: Patientenfluss in der Studie SINGLE 310

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom)
ALP	Alkalische Phosphatase
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 (Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention)
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
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen
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
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
MMRM	Mixed effect model repeat measurement
MSDF	Missing, Switch or Discontinuation = Failure-Algorithmus
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N. b.	Nicht berechnet
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	Patientenindividuelle 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	Tenofoviralafenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil (fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 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
ULN	Upper limit of normal
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)/Lamivudin (3TC)/Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) 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), 3TC oder TDF assoziiert sind.

Basierend auf der Fachinformation von Delstrigo® und dem Ergebnis des Beratungsgespräches 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; Tenofovirdisoproxil oder -alafenamid [TDF[1] oder TAF] plus Emtricitabin [FTC] oder Abacavir [ABC] plus 3TC)

RPV ist gemäß Fachinformation nur für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA)-Kopien/ml zugelassen (1). Diese Population deckt nur einen Teil der Zulassung für DOR/3TC/TDF 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 Delstrigo® erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener

[1] 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil

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/3TC/TDF 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/3TC/TDF als auch für DTG+2 NRTI ist dies nur über Efavirenz (EFV) + 2 NRTI als Brückenkomparator möglich und wurde je nach Verfügbarkeit der Daten zur zVT auf Endpunktebene durchgeführt. Unter der Annahme, dass der Einfluss unterschiedlicher Sockeltherapien (jeweils bestehend aus zwei NRTI) zu vernachlässigen ist, wurde für die Studien SINGLE (DTG + ABC/3TC vs. EFV/FTC/TDF) und SPRING-1 (DTG vs. EFV jeweils + ABC/3TC oder FTC/TDF) eine Meta-Analyse berechnet. Diese Ergebnisse wurden anschließend für den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator EFV+2 NRTI herangezogen. Diese drei in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien (021, SPRING-1 und SINGLE) waren internationale RCT bei erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion ohne antiretroviraler Vorbehandlung mit Ausgangsviruslast ≥ 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/3TC/TDF auch Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, die die Wirksamkeit und Sicherheit von DOR/3TC/TDF 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 Fixkombination 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/3TC/TDF 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/3TC/TDF einmal täglich mit der gewählten zVT DTG einmal täglich 50 mg in Kombination mit 200 mg FTC, 300 mg TDF oder 200 mg FTC, 25 mg TAF oder 600 mg ABC, 300 mg 3TC vergleichen. Dabei war es bei der Identifikation relevanter Studien unerheblich, ob die drei Wirkstoffe von DOR/3TC/TDF als Fixdosiskombination oder als Einzelwirkstoffe gegeben wurden. 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

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (A)**
1	Patientenpopulation	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	• Patienten unter 18 Jahren • HIV-1-negative Patienten • Antiretroviral vorbehandelte Patienten
2	Prüfintervention	Einmal täglich 100 mg DOR, 300 mg TDF[a], 300 mg 3TC	• Andere Intervention • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
3	Vergleichsintervention	Einmal täglich 50 mg DTG in Kombination mit: • 200 mg FTC, 300 mg TDF[a] oder • 200 mg FTC, 25 mg TAF oder • 600 mg ABC, 300 mg 3TC	• Andere Vergleichstherapie • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	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[b]

a: 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil

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

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

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

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (A)**
1	Patientenpopulation	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	• Patienten unter 18 Jahren • HIV-1-negative Patienten • Antiretroviral vorbehandelte Patienten
2	Prüfintervention	Einmal täglich 100 mg DOR, 300 mg TDF[a], 300 mg 3TC	• Andere Intervention • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
3	Vergleichsintervention	Jegliche Vergleichstherapie	Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	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[b]

a: 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil

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

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (A)**
1	Patientenpopulation	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	• Patienten unter 18 Jahren • HIV-1-negative Patienten • Antiretroviral vorbehandelte Patienten
2	Prüfintervention	Einmal täglich 50 mg DTG in Kombination mit: • 200 mg FTC, 300 mg TDF[a] oder • 200 mg FTC, 25 mg TAF oder • 600 mg ABC, 300 mg 3TC	• Andere Intervention • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
3	Vergleichsintervention	Brückenkomparator der dem Komparator aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht	• Andere Vergleichstherapie • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
5	Studiendauer	≥ 48 Wochen[b]	< 48 Wochen[b]
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Alle anderen Studientypen
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen[c]

a: 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil

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: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil (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

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (A)**
1	Patientenpopulation	Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	• Patienten unter 18 Jahren • HIV-1-negative Patienten • Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten
2	Prüfintervention	Einmal täglich 100 mg DOR, 300 mg TDF[a], 300 mg 3TC	• Andere Intervention • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
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.	• Andere Vergleichstherapie • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	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[b]

a: 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil

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

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (A)**
1	Patientenpopulation	Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	• Patienten unter 18 Jahren • HIV-1-negative Patienten • Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten
2	Prüfintervention	Einmal täglich 100 mg DOR, 300 mg TDF[a], 300 mg 3TC	• Andere Intervention • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
3	Vergleichsintervention	Jegliche Vergleichstherapie	Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	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[b]

a: 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil

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

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (A)**
1	Patientenpopulation	Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	• Patienten unter 18 Jahren • HIV-1-negative Patienten • Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten
2	Prüfintervention	Einmal täglich 50 mg DTG in Kombination mit: • 200 mg FTC, 300 mg TDF[a] oder • 200 mg FTC, 25 mg TAF oder • 600 mg ABC, 300 mg 3TC	• Andere Intervention • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
3	Vergleichsintervention	Brückenkomparator der dem Komparator aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht	• Andere Vergleichstherapie • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
5	Studiendauer	≥ 48 Wochen[a]	< 48 Wochen[b]
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Alle anderen Studientypen
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen[c]

a: 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil

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: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil (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 021, SPRING-1 und SINGLE waren internationale RCT bei erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion ohne antiretrovirale Vorbehandlung mit Ausgangsviruslast ≥ 1.000 Kopien/ml. Für den adjustierten indirekten Vergleich von DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI über den Brückenkomparator EFV+2 NRTI wurden die Studien 021 (DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI), SINGLE (DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI) und SPRING-1 (DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI) verwendet. Unter der Annahme, dass der Einfluss unterschiedlicher Sockeltherapien (jeweils bestehend aus zwei NRTI) zu vernachlässigen ist, wurde sowohl für die Studie 021 mit DOR/3TC/TDF gegenüber EFV+2 NRTI als auch für die Studien SINGLE und SPRING-1 mit DTG gegenüber EFV jeweils +2 NRTI Meta-Analysen berechnet. Diese Ergebnisse wurden für den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator EFV herangezogen.

Insgesamt waren die drei 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

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

Studie 021 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR/3TC/TDF und EFV+2 NRTI (RR [95 %-KI]: 0,20 [0,01; 4,15]), p = 0,298.

Die Meta-Analyse der Studien SPRING-1 und SINGLE ist vernachlässigbar heterogen (I^2 = 30 %) und der Heterogenitätstest liegt bei p = 0,23, weshalb die statistische Zusammenfassung durchgeführt wurde. Im Ergebnis zeigt sich kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen DTG+2 NRTI und EFV+2 NRTI (RR [95 %-KI]: 0,67 [0,11; 3,99], p = 0,655). Abbildung 10 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zu Woche 96 (RR [95 %]: 0,30 [0,01; 10,18], p = 0,504.

Morbidität

Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität wird anhand der Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse, Virologisches Ansprechen und Cluster of differentiation (CD)4-Zellzahl bewertet.

AIDS-definierende Ereignisse

In der Studie 021 wurden bis Woche 96 insgesamt 2 Patienten (0,6 %) mit AIDS-definierenden Ereignissen im EFV-Arm dokumentiert. In der Studie SINGLE wurden jeweils 5 Patienten (1,2 %) mit einem AIDS-definierenden Ereignis bis Woche 96 in beiden Behandlungsarmen berichtet. In der Studie SPRING-1 hatte insgesamt ein Patient (2,0 %) in der DTG-Gruppe ein AIDS-definierendes Ereignis bis Woche 96.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI 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).

Virologisches Ansprechen

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. 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 erreichten 45 Patienten (88,2 %) in der DTG-Gruppe und 36 Patienten (72,0 %) in der EFV-Gruppe ein virologisches Ansprechen zu Woche 96.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das virologische Ansprechen zu Woche 96 (RR [95 %]: 0,94 [0,84; 1,06], p = 0,308.

CD4-Zellzahl

In der Studie 021 wurde bis Woche 96 ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/µl) ab Baseline um 237,7 im DOR-Arm bzw. 223,0 im EFV-Arm beobachtet. Weder in der Studie SPRING-1 noch in der Studie SINGLE lagen für Woche 96 Angaben über die mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline vor.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts CD4-Zellzahl zu Woche 96 (MWD [95 %]: -26,09 [-69,59; 17,41], p = 0,240).

Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

Psychiatrische Erkrankungen (MedDRA Systemorganklasse [SOC])

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. 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 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 10 Patienten (19,6 %) im DTG-Arm bzw. 19 Patienten (38,0 %) im EFV-Arm psychiatrische Erkrankungen dokumentiert.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 96 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DOR/3TC/TDF hinsichtlich des Endpunkts Psychiatrische Erkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,74 [0,55; 0,98], p = 0,038).

Gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 3 der VerfO ist somit von einer moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in Form der Verringerung von UE unter DOR/3TC/TDF im Vergleich zu DTG+2 NRTI auszugehen. Aufgrund des statistisch signifikanten Ergebnisses zugunsten von DOR/3TC/TDF gegenüber DTG+2 NRTI wird hinsichtlich psychiatrische Erkrankungen ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für DOR in der Gesamtpopulation abgeleitet.

Für alle weiteren untersuchten UE, SUE, 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/3TC/TDF 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/3TC/TDF wird aufgrund der längeren Beobachtungsdauer auf Basis der Woche 96-Daten abgeleitet.

Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF gegenüber der zVT[a] auf Endpunktebene zu Woche 96

Endpunkt	**Effektschätzer [95% KI]; p-Wert**	**Zusatznutzen**	
		Ausmaß	**Wahrscheinlichkeit**
Psychiatrische Erkrankungen (MedDRA SOC)	RR: 0,74 [0,55; 0,98]; 0,038	gering	Hinweis
a: DTG in Kombination mit FTC/TDF bzw. ABC/3TC 3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; KI: Konfidenzintervall; Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).			

In der Gesamtschau der einzelnen Endpunktkategorien ist eine bisher gegenüber der zVT nicht erreichte geringe Verbesserung des therapierelevanten Nutzens festzustellen, die insbesondere auf der Verringerung von UE beruht. Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF bei HIV-1-infizierten Erwachsenen gegenüber DTG in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC) als **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** bewertet.

Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten

Im Anwendungsgebiet für DOR/3TC/TDF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten konnte keine Studie identifiziert werden, die den Anforderungen der vorliegenden Nutzenbewertung genügt.

Dennoch umfasst das umfangreiche klinische Studienprogramm zu DOR/3TC/TDF auch Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, die die Wirksamkeit und Sicherheit von DOR/3TC/TDF auch bei diesem Patientenkollektiv bestätigen.

Da aufgrund des Designs Studien 024 ein randomisierter Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF 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 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** von DOR/3TC/TDF 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/3TC/TDF 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, 3TC oder TDF 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 Delstrigo® (3) definiert das Anwendungsgebiet von DOR/3TC/TDF folgendermaßen:

„Delstrigo ist 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 (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren), Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“

Dabei wird nach antiretroviral nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten unterschieden.

Intervention

Die empfohlene Dosierung von Delstrigo® beträgt laut Fachinformation eine Tablette peroral einmal täglich mit 100 mg DOR, 300 mg 3TC und 300 mg TDF entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil unabhängig von der Nahrungsaufnahme (3).

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 ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml zugelassen (1). Diese Population deckt nur einen Teil der Zulassung für DOR/3TC/TDF 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 UE.

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 einer Fixdosiskombination aus 100 mg DOR, 300 mg 3TC und 300 mg TDF entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil einmal täglich (3). Dabei ist es bei der Identifikation relevanter Studien unerheblich, ob die drei Wirkstoffe als Fixdosiskombination oder als Einzelwirkstoffe gegeben wurden.

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/3TC/TDF und DTG decken (Einsatz unabhängig von der Viruslast, RPV ist ausschließlich zugelassen für Patienten mit einer Viruslast ≤ 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/3TC/TDF 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

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (A)**
1	Patientenpopulation	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	• Patienten unter 18 Jahren • HIV-1-negative Patienten • Antiretroviral vorbehandelte Patienten
2	Prüfintervention	Einmal täglich 100 mg DOR, 300 mg TDF[a], 300 mg 3TC	• Andere Intervention • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
3	Vergleichsintervention	Einmal täglich 50 mg DTG in Kombination mit: • 200 mg FTC, 300 mg TDF oder • 200 mg FTC, 25 mg TAF oder • 600 mg ABC, 300 mg 3TC	• Andere Vergleichstherapie • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	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[b]

a: 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil

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

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

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

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (A)**
1	Patientenpopulation	Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	• Patienten unter 18 Jahren • HIV-1-negative Patienten • Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten
2	Prüfintervention	Einmal täglich 100 mg DOR, 300 mg TDF[a], 300 mg 3TC	• Andere Intervention • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
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.	• Andere Vergleichstherapie • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	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[b]

a: 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil

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

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (A)**
1	Patientenpopulation	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	• Patienten unter 18 Jahren • HIV-1-negative Patienten • Antiretroviral vorbehandelte Patienten
2	Prüfintervention	Einmal täglich 100 mg DOR, 300 mg TDF[a], 300 mg 3TC	• Andere Intervention • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
3	Vergleichsintervention	Jegliche Vergleichstherapie	Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	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[b]

a: 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil

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

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (A)**
1	Patientenpopulation	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	• Patienten unter 18 Jahren • HIV-1-negative Patienten • Antiretroviral vorbehandelte Patienten
2	Prüfintervention	Einmal täglich 50 mg DTG in Kombination mit: • 200 mg FTC, 300 mg TDF[a] oder • 200 mg FTC, 25 mg TAF oder • 600 mg ABC, 300 mg 3TC	• Andere Intervention • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
3	Vergleichsintervention	Brückenkomparator der dem Komparator aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht	• Andere Vergleichstherapie • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
5	Studiendauer	≥ 48 Wochen[b]	< 48 Wochen[b]
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Alle anderen Studientypen
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen[c]

a: 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil

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: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil (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

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (A)**
1	Patientenpopulation	Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	• Patienten unter 18 Jahren • HIV-1-negative Patienten • Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten
2	Prüfintervention	Einmal täglich 100 mg DOR, 300 mg TDF[a], 300 mg 3TC	• Andere Intervention • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
3	Vergleichsintervention	Jegliche Vergleichstherapie	Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	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[b]

a: 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil

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

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (A)**
1	Patientenpopulation	Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	• Patienten unter 18 Jahren • HIV-1-negative Patienten • Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten
2	Prüfintervention	Einmal täglich 50 mg DTG in Kombination mit: • 200 mg FTC, 300 mg TDF[a] oder • 200 mg FTC, 25 mg TAF oder • 600 mg ABC, 300 mg 3TC	• Andere Intervention • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
3	Vergleichsintervention	Brückenkomparator der dem Komparator aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht	• Andere Vergleichstherapie • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
5	Studiendauer	≥ 48 Wochen[b]	< 48 Wochen[b]
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Alle anderen Studientypen
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen[c]

a: 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil

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: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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/3TC/TDF gegenüber der zVT bei antiretroviral nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten beinhalten. Kann keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden, wird zusätzlich nach RCT mit einem Vergleich von DOR/3TC/TDF zu anderen Behandlungsarmen bzw. mit einem Vergleich der zVT zu anderen Behandlungsarmen gesucht, um diese für einen adjustierten indirekten Vergleich von DOR/3TC/TDF gegenüber der zVT über einen Brückenkomparator 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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Zunächst wird nach RCT mit einem direkten Vergleich von DOR/3TC/TDF mit der zVT bei antiretroviral nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten gesucht. Kann keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden, wird zusätzlich nach RCT mit einem Vergleich von DOR/3TC/TDF zu anderen Behandlungsarmen bzw. mit einem Vergleich der zVT zu anderen Behandlungsarmen gesucht, um diese für einen adjustierten indirekten Vergleich von DOR/3TC/TDF gegenüber der zVT über einen Brückenkomparator 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, 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, 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 Rechercheschritte. 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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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 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[5]) 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 ART 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).

[5]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 Leukoenzephalopathie, Wiederkehrende Salmonellen-Septikämie, Zerebrale Toxoplasmose, Wasting-Syndrom.

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 kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ und ebenfalls ist 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 Brückenkomparatoren herangezogen werden können. Zudem werden die Gesamtraten für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (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/3TC/TDF 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[6] 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[7] 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[8] 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

[6] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[7] *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.*
[8] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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.

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 Einzelstudienebene wird das RR und zugehöriges 95 %-KI anhand der Inversen-Varianz-Methode berechnet. Bei Ereigniszahlen von ≤ 1 % bzw. ≥ 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 Einzelstudienergebnisse 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 Einzelstudienebene 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 Methodenpapier 5.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 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[a]	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis[a]
Kategorie 1	N_1	n_1	N_2	n_2
Kategorie 2	N_3	n_3	N_4	n_4

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 Subgruppen-analysen 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 European Medicines Agency (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/3TC/TDF eingeschlossenen Studien nach folgenden Subgruppen dargestellt:

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[11]. 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“[12], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[13] oder auch

[9] Analog zur Dolutegravir-Nutzenbewertung (15), um Vergleichbarkeit herzustellen
[10] Analog zur Dolutegravir-Nutzenbewertung (15) anstelle von Zentrums- und Ländereffekten, um Vergleichbarkeit herzustellen
[11] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[12] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[13] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*

„Netzwerk-Meta-Analysen“[14], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[15].

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[16].

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).*

---

[14] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[15] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[16] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten liegt keine direkt vergleichende Studie von DOR/3TC/TDF gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vor, weshalb einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher verwendet werden (5). Als Brückenkomparator kommt hierfür nur der in der relevanten DOR/3TC/TDF-Studie 021 eingesetzte Vergleichsarm EFV in Kombination mit zwei NRTI in Frage. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Therapieeffekte der untersuchten Arzneimittel (DOR, DTG und EFV) 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 ergibt sich somit der in Abbildung 2 dargestellte adjustierte indirekte Vergleich.

Abbildung 2: Indirekter Vergleich DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI, Brückenkomparator EFV in Kombination mit einer Sockeltherapie bestehend aus zwei NRTIs

Die zentrale Annahme eines adjustierten indirekten Vergleichs ist, dass allen Einzelstudienergebnissen 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/3TC/TDF 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 θ) wird anhand der Bucher-Methode wie folgt durchgeführt (5):

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

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

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

θ_{AB} bezeichnet dabei das Relative Risiko aus dem Vergleich DOR/3TC/TDF vs. Brückenkomparator (EFV oder DRV/r jeweils +2 NRTI), θ_{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	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten					
MK-1439-007	ja	ja	abgeschlossen	41 Monate	Teil I: Doravirin 25 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für mind. 24 Wochen [a], Doravirin 50 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für mind. 24 Wochen[a], Doravirin 100 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen, Doravirin 200 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für mind. 24 Wochen[a], Efavirenz 600 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen Teil II: Doravirin 100 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen, 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 Darunavir 800 mg/Ritonavir 100 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg oder ABC 600 mg/3TC 300 mg für 96 Wochen Erweiterungsstudie: Doravirin 100 mg + Einzelsubstanzen oder FDC aus 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, Efavirenz 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen Erweiterungsstudie: Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 96 Wochen
MK-1439-005	nein	ja	abgeschlossen	5 Monate	Panel A: Doravirin 25 mg für 7 Tage + Placebo für Doravirin 25 mg für 7 Tage Panel B: Doravirin 200 mg für 7 Tage + Placebo für Doravirin 200 mg für 7 Tage

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
MK-8591-011	nein	ja	laufend	Geplant ca. 36 Monate	Teil 1: 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, MK-8591 0,75 mg + Doravirin 100 mg + 3TC 300 mg QD + Placebo für MK-1439A für 24-52 Wochen, MK-8591 2,25 mg + Doravirin 100 mg + 3TC 300 mg + Placebo für MK-1439A für 24-52 Wochen, MK-1439A + Placebo für Doravirin + Placebo für 3TC + Placebo für MK-8591 für 24-52 Wochen Teil 2: MK-8591 0,25 mg + Doravirin 100 mg für 8-32 Wochen, MK-8591 0,75 mg + Doravirin 100 mg für 8-32 Wochen, MK-8591 2,25 mg + Doravirin 100 mg für 8-32 Wochen, MK-1439A für 8-32 Wochen Teil 3: MK-8591 selektierte Dosis aus den ersten drei Gruppen + Doravirin 100 mg für 60 Wochen, MK-1439A für 60 Wochen
Antiretroviral vorbehandelte Patienten					
MK-1439A-024	nein	ja	laufend	Geplant ca. 84 Monate	Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 48 Wochen, 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 Erweiterungsstudie 1: Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 96 Wochen Erweiterungsstudie 2: Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 96 Wochen oder bis

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
					Doravirin lokal verfügbar ist
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) 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 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; FDC: Fixdosiskombination; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PI: Protease-Inhibitor; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).					

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 Dossiers 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**
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten	
007	DOR nicht in Kombination mit 3TC und TDF.
018	DOR nicht in Kombination mit 3TC und TDF.
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.
Antiretroviral vorbehandelte Patienten	
024	Studiendauer: Die randomisierte vergleichende Phase dauerte < 48 Wochen.
028	Studiendauer: Die randomisierte vergleichende Phase dauerte < 48 Wochen. Die Vergleichstherapie in der Studie entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zVT: Patienten mit Umstellindikation wurden im Vergleichsarm nicht sofort umgestellt; Keine Ergebnisse verfügbar.
3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.	

Die Studie 021 zu antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen wird hier ausgeschlossen, da sie keinen direkten Vergleich von DOR/3TC/TDF gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT darstellt. Sie wird 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. Von diesen wurden 27 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. Von diesen wurden 27 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 Unternehmers 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 (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. 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 (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. 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 Dossiers 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/3TC/TDF 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 Zwischenzeilen-überschriften 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[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n): antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten						
-						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n): antiretroviral vorbehandelte Patienten						
-						

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Die Studie 021 zu antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen wird hier ausgeschlossen, da sie keinen direkten Vergleich von DOR/3TC/TDF gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT darstellt. Sie wird jedoch in Abschnitt 4.3.2.1 für indirekte Vergleiche berücksichtigt.

Für antiretroviral vorbehandelte Patienten wurde keine geeignete RCT identifiziert, da 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz**	**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 <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

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	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
007	ja	ja	abgeschlossen	41 Monate	<u>Teil I:</u> Doravirin 25 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für mind. 24 Wochen[a], Doravirin 50 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für mind. 24 Wochen[a], Doravirin 100 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen, Doravirin 200 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für mind. 24 Wochen[a], Efavirenz 600 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen <u>Teil II:</u> Doravirin 100 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen, Efavirenz 600 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
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 Darunavir 800 mg/Ritonavir 100 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg oder ABC 600 mg/3TC 300 mg für 96 Wochen Erweiterungsstudie: Doravirin 100 mg + Einzelsubstanzen oder FDC aus 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, Efavirenz 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg für 96 Wochen Erweiterungsstudie: Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 96 Wochen
005	nein	ja	abgeschlossen	5 Monate	Panel A: Doravirin 25 mg für 7 Tage + Placebo für Doravirin 25 mg für 7 Tage Panel B: Doravirin 200 mg für 7 Tage + Placebo für Doravirin 200 mg für 7 Tage
011	nein	ja	laufend	Geplant ca. 36 Monate	Teil 1: 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, MK-8591 0,75 mg + Doravirin 100 mg + 3TC 300 mg QD + Placebo für MK-1439A für 24-52 Wochen, MK-8591 2,25 mg + Doravirin 100 mg + 3TC 300 mg + Placebo für MK-1439A für 24-52 Wochen, MK-1439A + Placebo für Doravirin + Placebo für 3TC + Placebo für MK-8591 für 24-52 Wochen Teil 2: MK-8591 0,25 mg + Doravirin 100 mg für 8-32 Wochen, MK-8591 0,75 mg + Doravirin 100 mg für 8-32 Wochen, MK-8591 2,25 mg + Doravirin 100 mg für 8-32 Wochen,

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
					MK-1439A für 8-32 Wochen Teil 3: MK-8591 selektierte Dosis aus den ersten drei Gruppen + Doravirin 100 mg für 60 Wochen, MK-1439A für 60 Wochen
Antiretroviral vorbehandelte Patienten					
024	nein	ja	laufend	Geplant ca. 84 Monate	Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 48 Wochen, 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 Erweiterungsstudie 1: Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 96 Wochen Erweiterungsstudie 2: Doravirin 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg (FDC) für 96 Wochen oder bis Doravirin lokal verfügbar ist
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) 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

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; FDC: Fixdosiskombination; FTC: Emtricitabin; NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (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**
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten	
007	DOR nicht in Kombination mit 3TC und TDF
018	DOR nicht in Kombination mit 3TC und TDF
005	DOR-Behandlung nicht gemäß Zulassung: 25 mg bzw. 200 mg
011	DOR-Behandlung nicht gemäß Zulassung: in Kombination mit MK-8591
3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).	

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 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 26 als nicht themenrelevant klassifiziert. Auf Volltextebene wurde eine Publikation gesichtet; diese wurde als relevant eingestuft (18).

Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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 464 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 458 als nicht themenrelevant klassifiziert. Auf Volltextebene wurden sechs Publikationen gesichtet. Es wurden vier Publikationen zu zwei Studien als relevant eingestuft (19-22).

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 Unternehmers 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 in antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
021	ClinicalTrials.gov (23), ICTRP (24), EU-CTR (25), PharmNet.Bund (26)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. RCT: randomisierte kontrollierte Studie.				

Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zVT DTG+2 NRTI in antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
ING112276 (SPRING-1)	ClinicalTrials.gov (27), ICTRP (28)	nein	ja	abgeschlossen
ING114467 (SINGLE)	ClinicalTrials.gov (29), ICTRP (30, 31), EU-CTR (32), PharmNet.Bund (33)	nein	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

DTG: Dolutegravir; NRTI: nukleo(t)sidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; 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 Zwischenzeilen-überschriften 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 und der zVT

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel: antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten						
021	ja	ja	nein	ja (34)	ja (23-26)	ja (18)
Studien mit der zVT Dolutegravir: antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten						
ING112276 (SPRING-1)	nein	nein	ja	nein	ja (27, 28)	ja (19, 20)
ING114467 (SINGLE)	nein	nein	ja	nein	ja (29-33)	ja (21, 22)

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für Studien zu DOR/3TC/TDF wurden die Ergebnisse aus dem vorliegenden klinischen Studienberichten extrahiert (34). Für Studien zu DTG+2 NRTI 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, 35).

Die Studien zu DTG+2 NRTI werden im Folgenden SPRING-1 und SINGLE 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** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten						
021	RCT, doppelblind, parallel, Phase III, Nicht-Unterlegenheitsstudie	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion ohne antiretroviraler Vorbehandlung mit Ausgangsviruslast ≥ 1.000 Kopien/ml	DOR[b] 100 mg (n = 368) EFV[a] 600 mg (n = 366)	Behandlungsphase: 96 Wochen anschließend nicht-randomisierte Verlängerungsphase: alle Patienten erhalten DOR/3TC/TDF (Langzeit-untersuchung für Patienten im DOR-Arm und Wechsel der Patienten aus dem EFV-Arm auf DOR/3TC/TDF) Follow-up: 2 Wochen	126 Zentren (USA: 33, Südafrika: 9, Russland: 8, UK: 7, Peru: 7, Deutschland: 6, Taiwan: 6, Thailand: 6, Portugal: 5, Kanada: 4, Chile: 4, Guatemala: 4, Spanien: 4, Belgien: 3, Kolumbien: 3, Puerto Rico: 3, Schweiz: 3, Mexiko: 3, Australien: 2, Dänemark: 2, Israel: 2, Honduras: 1, Neuseeland: 1) 06/2015 – 02/2018	Primärer Endpunkt: Anteil Patienten mit Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: AIDS-definierende Ereignisse Anteil Patienten mit Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 und 96 Virologisches Versagen CD4-Zellzahl WPAI Unerwünschte Ereignisse
SPRING-1	RCT, partiell verblindet (DTG-Dosierungen: doppelblind, EFV: offen), parallel, Phase IIB, Nicht-	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion ohne antiretroviraler Vorbehandlung mit Ausgangsviruslast	DTG[c] 10 mg (n = 53) DTG[c] 25 mg (n = 52) DTG[c] 50 mg (n = 51) EFV[c] 600 mg (n = 52)	Screeningphase: Bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 96 Wochen anschließend nicht-	34 Zentren weltweit (Europa: 19, USA: 12, Russland: 3) seit 7/2009 laufend (Datenbankschluss für 96 Wochen-	Primärer Endpunkt: Anteil Patienten mit Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche16

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
	Unterlegenheitsstudie	≥ 1.000 Kopien/ml		randomisierte Phase (Kombination aller DTG-Patienten auf 50 mg Dosierung) Follow-up: 4 Wochen	Auswertung: 9/2011)	Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: AIDS-definierende Ereignisse Anteil Patienten mit Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 und 96 Virologisches Versagen CD4-Zellzahl Unerwünschte Ereignisse
SINGLE	RCT, doppelblind, parallel, Phase III, Nicht-Unterlegenheitsstudie	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion ohne antiretroviraler Vorbehandlung mit Ausgangsviruslast ≥ 1.000 Kopien/ml	DTG[c] 50 mg (n = 422) EFV[c] 600 mg (n = 422)	Screeningphase: Bis zu 28 Tage Behandlungsphase: 96 Wochen anschließend offene Phase bis Woche 144 Follow-up: keine Angabe	136 Zentren weltweit (Europa: 71, USA: 51, Kanada:10, Australien: 4) seit 2/2011 laufend (Datenbankschluss für 96 Wochen-Auswertung: 5/2013)	Primärer Endpunkt: Anteil Patienten mit Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: AIDS-definierende Ereignisse Anteil Patienten mit Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 Virologisches

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Versagen CD4-Zellzahl HIV-SDM EQ-5D Unerwünschte Ereignisse

a: In Kombination mit der Sockeltherapie aus TDF 300 mg und FTC 200 mg

b: Als fixe Kombination DOR 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg

c: In Kombination mit der Sockeltherapie aus TDF 300 mg und FTC 200 mg oder ABC 600 mg und 3TC 300 mg

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDM: Symptom Distress Module; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat); WPAI: Work Productivity and Activity Impairment.

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

Studie	**zbAM/zVT**	**Brückenkomparator**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten			
021	Fixkombination aus DOR 100 mg/3TC 300 mg/TDF 300 mg einmal täglich	Fixkombination aus EFV 600 mg/TDF 300 mg/FTC 200 mg einmal täglich	Keine weitere antiretrovirale Therapie erlaubt. Weitere nicht erlaubte Medikationen (DOR-Arm): Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampin, Pflanzliche Heilmittel, Johanniskraut, Modafinil, Bosentan, Nafcillin, Rosuvastatin, Weitere nicht erlaubte Medikationen (EFV-Arm): Voriconazole, Cisapride, Midazolam, Triazolam, Mutterkornalkaloide, Voriconazole, Pimozide, Bepridil, Johanniskraut
SPRING-1	DTG 50 mg + Sockeltherapie aus ABC 600 mg/3TC 300 mg oder Sockeltherapie aus TDF 300 mg/FTC 200 mg als Fixdosiskombination jeweils einmal täglich	EFV 600 mg + Sockeltherapie aus ABC 600 mg/ 3TC 300 mg oder Sockeltherapie aus TDF 300 mg/FTC 200 mg als Fixdosiskombination jeweils einmal täglich	Keine weitere antiretrovirale Therapie erlaubt. Weitere nicht erlaubte Medikation: Barbiturate, Carbamezapine, Glitazone, Glucocorticoide, Modafinil, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut (DTG-Arm); Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Midazolam, Pimozid, Triazolam und Mutterkornalkaloide (EFV-Arm)
SINGLE	DTG 50 mg + Sockeltherapie aus ABC 600 mg/3TC 300 mg + Placebo für EFV/FTC/TDF jeweils einmal täglich	EFV 600 mg/TDF 300 mg/ FTC 200 mg + Placebo für DTG + Placebo für ABC/3TC jeweils einmal täglich	Keine weitere antiretrovirale Therapie erlaubt. Weitere nicht erlaubte Medikation: Induktoren des Enzyms CYP3A4, Inhibitoren der Enzyme CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 sowie deren Isoenzyme und Wirkstoffe, die den Serumspiegel von Dolutegravir senken

Studie	**zbAM/zVT**	**Brückenkomparator**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
a: Nach initialer 24-wöchiger Dosisfindungsphase wurde die Dosierung von 100 mg ausgewählt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur Patienten auf dieser zulassungskonformen Dosierung betrachtet. 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; CYP: Cytochrom P450; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RTV: Ritonavir; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat); zbAM: zu bewertendes Arzneimittel; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w/m (%)	Ausgangsviruslast		CD4-Zellzahl zu Baseline	
				Median (Range) Log_{10} Kopien/ml	≤ / > 100.000 Kopien/ml (%)	Median (Range) Zellen/µl	≤ / > 200 Zellen/µl (%)
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten							
021							
DOR/3TC/TDF	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+2 NRTI	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)

3TC: Lamivudin; CD4: Cluster of Differentiation 4; DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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

Studie Gruppe	N	Ethnizität weiß / nicht-weiß (%)	Region (%) Afrika/Asien-Pazifik/Europa/Latein-Amerika/Nordamerika	Studienabbrecher (%)	
				bis Woche 48 (%)	bis Woche 96 (%)
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten					
021					
DOR/3TC/TDF	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+2 NRTI	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)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; k. A.: keine Angabe; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **Median (SD bzw. Range)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Ausgangsviruslast**		**CD4-Zellzahl zu Baseline**	
				Median (Range) **Log_{10} Kopien/ml**	**≤ / > 100.000 Kopien/ml (%)**	**Median (Range)** **Zellen/µl**	**< / ≥ 300 Zellen/µl (%)**
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten							
SPRING-1							
DTG+2 NRTI[a]	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+2 NRTI[a]	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+2 NRTI[a]	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+2 NRTI[a]	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)

a: SPRING-1 und SINGLE basierend auf ITT-E Population.

CD4: Cluster of Differentiation 4; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; ITT-E: intention to treat exposed; k. A.: keine Angabe; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Ethnizität** **weiß / nicht-weiß (%)**	**Region (%)** **Afrika/Asien-Pazifik/Europa/Latein-Amerika/Nordamerika**	**Therapieabbrecher (%)**	
				bis Woche 48 (%)	**bis Woche 96 (%)**
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten					
SPRING-1					
DTG+2 NRTI[a]	51	38 (74,5) / 13 (25,5) / 0	k. A.	k. A.	5 (9,8)[a]
EFV+2 NRTI[a]	50	43 (86,0) /7 (14,0) / 0	k. A.	k. A.	10 (19,2)[a]
SINGLE					
DTG+2 NRTI[a]	414	286 (69,1) / 128 (30,9) / 0	k. A.	k. A.	72 (17,4)[a]
EFV+2 NRTI[a]	419	285 (68,8) / 133 (31,7) / 1 (0,2)	k. A.	k. A.	109 (26,0)[a]

a: Basierend auf IQWiG-Berechnung

DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; k. A.: keine Angabe; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; 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 Studie 021 war eine internationale doppelblinde RCT bei erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion ohne antiretroviraler Vorbehandlung und einer Ausgangsviruslast ≥ 1.000 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/FTC 200 mg/TDF 300 mg. Es wurden 368 bzw. 366 Patienten randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte nach der Ausgangsviruslast beim Screening (HIV-1 RNA ≤ oder > 100.000 Kopien/ml) und dem Hepatitis B und/oder C-Koinfektionsstatus (ja oder nein).

Charakteristika der Patienten der Studie 021 (DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI)

In der Studie 021 wurden insgesamt 305 Männer (83,8 %) und 59 Frauen (16,2 %) dem DOR/3TC/TDF (kurz DOR)-Behandlungsarm zugeteilt, während der EFV+2 NRTI (kurz 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^3 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 %).

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dolutegravir

Die Studien SPRING-1 und SINGLE waren internationale RCT bei erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion ohne antiretroviraler Vorbehandlung mit Ausgangsviruslast ≥ 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 ≤ 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 ≤ oder > 100.000 Kopien/ml) und der CD4-Zellzahl ≤ oder > 200 Zellen/mm^3.

Charakteristika der Patienten der Studie SPRING-1 (DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI)

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/µl 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 Studienabbrecher 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+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI)

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/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 Studienabbrecher zu Woche 96 lag bei 72 Patienten (17 %) im DTG-Arm und 109 Patienten (26 %) im EFV-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 für die Studien zu 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 der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten							
021	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPRING-1	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
SINGLE	ja	ja	ja	ja	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 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
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten							
021	ja	ja	ja	ja[a]	ja	ja[b]	ja
SPRING-1	ja	ja	ja	ja[a]	ja	nein	ja
SINGLE	ja	ja	ja	ja[a]	ja	nein	ja

a: Da die Operationalisierungen für diesen Endpunkt sehr stark zwischen den Studien abweichen, werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

b: Es liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, die einen indirekten Vergleich ermöglichen.

AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

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
1	021	●		●
2	SPRING-1		●	●
	SINGLE		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 8: Indirekter Vergleich DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI, Brückenkomparator EFV+2 NRTI

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten	
021	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.

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**
021	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPRING-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SINGLE	niedrig	ja	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 Intention to treat (ITT)-Prinzip. Konkret wurde hier die Anzahl der Todesfälle über UE anhand der all-subjects-as-treated (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.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gesamtmortalität zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	**DOR bzw. DTG**		**EFV**		**Gruppenunterschied**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko[a] [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	0 (0,0)	364	2 (0,5)	0,20 [0,01; 4,15]	0,298
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,60 [0,01; 26,38]	0,791

a: 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 Zellhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert) berechnet.

b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko.

Insgesamt traten bis Woche 48 in den untersuchten Studien 4 Todesfälle auf: 2 (0,5 %) unter EFV+2 NRTI in der Studie 021 und 2 (0,5 %) unter EFV+2 NRTI in der Studie SINGLE.

Studie 021 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR/3TC/TDF und EFV+2 NRTI (RR [95 %-KI]: 0,20 [0,01; 4,15], p = 0,298).

Die Meta-Analyse der Studien SPRING-1 und SINGLE ist homogen (I^2 = 0 %) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG+2 NRTI und EFV+2 NRTI (RR [95 %-KI]: 0,33 [0,03; 3,21], p = 0,342). Abbildung 9 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zu Woche 48 (RR [95 %]: 0,60 [0,01; 26,38], p = 0,791).

Abbildung 9: Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtmortalität zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	**DOR bzw. DTG**		**EFV**		**Gruppenunterschied**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko[a] [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	0 (0,0)	364	2 (0,5)	0,20 [0,01; 4,15]	0,298
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,30 [0,01; 10,18]	0,504

a: Analog zu Woche 48 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 Zellhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert) berechnet.

b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko.

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

Studie 021 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR/3TC/TDF und EFV+2 NRTI (RR [95 %-KI]: 0,20 [0,01; 4,15]), p = 0,298.

Die Meta-Analyse der Studien SPRING-1 und SINGLE ist vernachlässigbar heterogen (I^2 = 30 %) und der Heterogenitätstest liegt bei p = 0,23, weshalb die statistische

Zusammenfassung durchgeführt wurde. Im Ergebnis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DTG+2 NRTI und EFV+2 NRTI (RR [95 %-KI]: 0,67 [0,11; 3,99], p = 0,655). Abbildung 10 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zu Woche 96 (RR [95 %]: 0,30 [0,01; 10,18], p = 0,504.

Abbildung 10: Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

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 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Doravirin	Dolutegravir	Efavirenz
1	021	●		●
2	SPRING-1		●	●
	SINGLE		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 11: Indirekter Vergleich DOR/3TC/TDF vs. DTG, Brückenkomparator EFV+2 NRTI

Tabelle 4-47: Operationalisierung von AIDS-definierenden Ereignissen

Studie	Operationalisierung
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten	
021	Das Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen (CDC-Definition) nach Behandlungsstart wurde als UE dokumentiert. Es werden die Ereignisse der Kategorie C herangezogen. 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 Leukoenzephalopathie, Wiederkehrende Salmonellen-Septikämie, Zerebrale Toxoplasmose, Wasting-Syndrom
SPRING-1	AIDS-definierende Ereignisse (CDC Kategorie C Ereignisse)[a]
SINGLE	AIDS-definierende Ereignisse (CDC Kategorie C Ereignisse)[a]
a: aus IQWiG-Nutzenbewertung Dolutegravir AIDS: Erworbenes Immundefektsyndrom; CDC: Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; UE: unerwünschtes Ereignis.	

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 4-48: 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
021	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPRING-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SINGLE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI als Brückenkomparator

Tabelle 4-49: Ergebnisse für AIDS-definierende Ereignisse zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	**DOR bzw. DTG**		**EFV**		**Gruppenunterschied**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Peto-Odds Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	0 (0,0)	364	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,82]	0,317
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
SINGLE	Keine Information verfügbar.					
SPRING-1	Keine Information verfügbar.					
Meta-Analyse					-	
Indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					Keine Berechnung möglich.	

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

In der Studie 021 wurde bis Woche 48 ein Patient (0,3 %) mit einem AIDS-definierenden Ereignis im EFV-Arm dokumentiert. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,14 [0,00; 6,82], p = 0,317.

In der Studie SINGLE und SPRING-1 liegen zu Woche 48 keine Informationen zu Patienten mit AIDS-definierenden Ereignissen vor. Entsprechend konnte keine Meta-Analyse und auch kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für AIDS-definierende Ereignisse zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	**DOR bzw. DTG**		**EFV**		**Gruppenunterschied**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[a] [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	0 (0,0)	364	2 (0,6)	0,14 [0,01; 2,16]	0,157
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,11 [0,01; 2,27]	0,154

a: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen

b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

In der Studie 021 wurden bis Woche 96 insgesamt 2 Patienten (0,6 %) mit einem AIDS-definierenden Ereignis im EFV-Arm 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 %) mit einem AIDS-definierenden Ereignis bis Woche 96 in beiden Behandlungsarmen berichtet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,01 [0,30; 3,52]).

In der Studie SPRING-1 hatte insgesamt ein Patient (2,0 %) in der DTG-Gruppe ein AIDS-definierendes Ereignis 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+2 NRTI und EFV+2 NRTI (Peto-OR [95 %-KI]: 1,21 [0,37; 3,98], p = 0,750). Abbildung 12 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI 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 12: Meta-Analyse für AIDS-definierende Ereignisse aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI, Peto-OR

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 4-51: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Doravirin	Dolutegravir	Efavirenz
1	021	●		●
2	SPRING-1		●	●
	SINGLE		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 13: Indirekter Vergleich DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI, Brückenkomparator EFV+2 NRTI

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Virologisches Ansprechen

Studie	Operationalisierung
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten	
021	Der Endpunkt virologisches Ansprechen ist definiert als der Anteil an Patienten, deren HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml gemessen mit dem Abbott RealTime HIV-1 Assay im jeweiligen Studienintervall blieb. Fehlende Werte wurden mit dem FDA Snapshot Ansatz behandelt: Fehlt der Wert im Studienintervall aufgrund einer der folgenden Gründe, so wird der Patient

	als Non-Responder gezählt:
	- letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/ml, oder
	- fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster
	  o aufgrund fehlender Wirksamkeit oder
	  o aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/ml
	Fehlt der Wert im Studienintervall aufgrund eines der folgenden Gründe, so wird der Patient als fehlender Wert gezählt:
	- Therapieabbruch aufgrund UE oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert)
	- Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <50 Kopien/ml
	- unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster

SPRING-1	Die Responderrate wurde nach dem TLOVR[a] (Time to Loss of Virologic Response)-Algorithmus bestimmt: TLOVR-Rate = Anteil der Responder zu Woche 48 an allen Patienten des ITT-E Kollektivs.
	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 < 50 Kopien/ml auf, und es liegen keine Ereignisse vor, die gemäß des TLOVR-Algorithums ein virologisches Versagen definieren. Ein Non-Responder hingegen ist ein Patient, dessen Therapie nach den TLOVR-Kriterien als Versagen klassifiziert wird.
	TLOVR-Algorithmus:
	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
	2) Hat ein Patient im bisherigen Studienverlauf keine zwei aufeinander folgende Viruslastwerte < 50 Kopien/ml aufgewiesen vor Eintreten eines der folgenden Ereignisse, wird er als Non-Responder zum Zeitpunkt des Studienbeginns eingestuft:
	  a. Tod
	  b. Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up
	  c. Einnahme einer neuen antiretroviralen Substanz, die laut Protokoll verboten ist
	  d. Es handelt sich um den letzten Studienzeitpunkt des Patienten
	3) Hat ein Patient Viruslastwerte < 50 Kopien/ml zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten vorliegen, gilt als Zeitpunkt des virologischen Versagens derjenige Studienzeitpunkt, an dem das erste der folgenden Ereignisse auftritt:
	  a. Tod
	  b. Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up
	  c. Einnahme einer neuen antiretroviralen Substanz, die laut Protokoll verboten ist
	  d. Erster Zeitpunkt der Messung mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml, wobei
	  i. Werte der Viruslast zu zwei aufeinander folgenden Zeitpunkten ≥ 50 Kopien/ml vorliegen
	  ii. Viruslast ≥ 50 Kopien/ml mit nachfolgendem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up
	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.

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.
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.“ FDA: Food and Drug Administration, HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1; ITT: Intention to treat; NC=F: Non-Completer=Failure; MSDF: Missing, Switch or Discontinuation = Failure; RNA: Ribonukleinsäure; TLOVR: Time to Loss of Virologic Response.	

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 4-53: 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**
021	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPRING-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SINGLE	niedrig	ja	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 Studie 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.

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.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	**DOR bzw. DTG**		**EFV**		**Gruppenunterschied**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	307 (84,3)	364	294 (80,8)	1,04 [0,98; 1,12]	0,083
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,95 [0,88; 1,04]	0,294

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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/3TC/TDF und EFV+2 NRTI vor (RR [95 %-KI]: 1,04 [0,98; 1,12], p = 0,083).

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+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI (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+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI (RR [95 %-KI]: 1,13 [0,96; 1,33]).

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 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI: RR [95 %-KI]: 1,09 [1,03; 1,16], p = 0,002. Abbildung 14 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Virologische Ansprechen zu Woche 48 (RR [95 %]: 0,95 [0,88; 1,04], p = 0,294.

Abbildung 14: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen zu Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	**DOR bzw. DTG**		**EFV**		**Gruppenunterschied**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	282 (77,5)	364	268 (73,6)	1,05 [0,97; 1,14]	0,228
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,94 [0,84; 1,06]	0,308

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR/3TC/TDF und EFV+2 NRTI vor (RR [95 %-KI]: 1,05 [0,97; 1,14]), p=0,228.

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+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI (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 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI (RR [95 %-KI]: 1,23 [1,003; 1,50]).

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+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI: RR [95 %-KI]: 1,12 [1,03; 1,20], p = 0,005. Abbildung 15 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Virologische Ansprechen zu Woche 96 (RR [95 %]: 0,94 [0,84; 1,06], p = 0,308.

Abbildung 15: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

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 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Doravirin	Dolutegravir	Efavirenz
1	021	●		●
2	SPRING-1		●	●
	SINGLE		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 16: Indirekter Vergleich DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI, Brückenkomparator EFV+2 NRTI

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Virologisches Versagen (PDVF)

Studie	Operationalisierung
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten	
021	Der Endpunkt virologisches Versagen (PDVF) ist definiert als der Anteil an Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten: 1) Rebounder: Patienten, bei denen nach initialem Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) während der Studie an zwei aufeinander folgenden Messzeitpunkten (mit mindestens einer Woche Abstand) ein HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/ml nachgewiesen wurde. oder 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 ≥ 200 Kopien/ml nachgewiesen wurde; oder 3) Patienten, bei denen zu Woche 48 an zwei aufeinander folgenden Messzeitpunkten (mit mindestens einer Woche Abstand) ein HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/ml nachgewiesen wurde.
SPRING-1	Ein virologisches Versagen (PDVF) war definiert als Vorhandensein eines der folgenden Kriterien: 1) Abfall der Viruslast um < 1,0 log10 Kopien/ml bis Woche 4 außer bei einer Viruslast < 400 Kopien/ml (virologic non-response) 2) Viruslastwerte ≥ 400 Kopien/ml zu je zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten, die mind. 1 und maximal 4 Wochen auseinander liegen, bei oder nach Woche 24 ohne vorangegangenem Wert von < 400 Kopien/ml (virologic non-response) 3) Anstieg der Viruslast auf Werte ≥ 400 Kopien/ml zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten mind. 1 und maximal 4 Wochen nach vorangegangener Messung mit < 400 Kopien/ml (virologic rebound) 4) An zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten im Abstand von mind. 1, maximal 4 Wochen: Viruslastwerte > 0,5 log10 Kopien/ml oberhalb des niedrigsten Werts (≥ 400 Kopien/ml) im Studienverlauf (virologic rebound)
SINGLE	Ein virologisches Versagen (PDVF) war definiert als das Vorhandensein eines bestätigten Viruslastwerts ≥ 50 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 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Doravirin	Dolutegravir	Efavirenz
1	021	●		●
2	SPRING-1		●	●
	SINGLE		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 17: Indirekter Vergleich DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI, Brückenkomparator EFV+2 NRTI

Tabelle 4-59: Operationalisierung der CD4-Zellzahl

Studie	Operationalisierung
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten	
021	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
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 4-60: 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**
021	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPRING-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SINGLE	niedrig	ja	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 wurden mithilfe des observed failure-Ansatzes (Baseline carried forward für Patienten, die aufgrund fehlender Wirksamkeit die Behandlung abbrachen 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/3TC/TDF gegenüber DTG+2 NRTI nicht ausgeschlossen werden.

Für die Studie 021 wurde das FAS verwendet und die Ergebnisse aus den Studien SINGLE und SPRING-1 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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI als Brückenkomparator

Tabelle 4-61: Ergebnisse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 48 für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	DOR bzw. DTG			EFV			Gruppenunterschied	
	N[a]	Werte Studien-beginn MW	Mittlere Änderung MW [95 %-KI]	N[a]	Werte Studien-beginn MW	Mittlere Änderung MW [95 %-KI]	MWD [95 %-KI]	p-Wert
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI								
021	344	433,9	198,4 [180,2; 216,7]	329	414,3	188,4 [169,5; 207,2]	10,1 [-16,1; 36,3]	(k. A.)
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI								
SPRING-1	Keine Information verfügbar.							
SINGLE	414	(k. A.)	267,5 (k. A.)	419	(k. A.)	209,5 (k. A.)	58,0 [33,7; 82,3][b]	(k. A.)
Indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI							-47,90 [-83,63; -12,17][b]	0,009[b,c]

a: Anzahl der ausgewerteten Patienten zu Woche 48: die Werte zu Studienbeginn können auf abweichenden Patientenzahlen basieren.

b: Eigene Berechnung MSD

c: Zweiseitiger p-Wert

Für die Berechnung von indirekten Vergleichen wurden die Standardfehler aus den jeweiligen Konfidenzintervallen berechnet, falls nicht anders angegeben

Für die Studie SPRING 1 waren keine relevanten Daten zu Woche 48 verfügbar

3TC: Lamivudin; CD4: Cluster of Differentiation 4; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

In der Studie 021 wurde bis Woche 48 ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/µl) ab Baseline 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/µl) 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]).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Veränderung der CD4-Zellzahl zu Woche 48 (MWD [95 %]: -47,90 [-83,63; -12,17]).

Tabelle-4-62: Ergebnisse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 96 für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	**DOR bzw. DTG**			**EFV**			**Gruppenunterschied**	
	N[a]	**Werte Studien-beginn MW**	**Mittlere Änderung MW [95 %-KI]**	**N[a]**	**Werte Studien-beginn MW**	**Mittlere Änderung MW [95 %-KI]**	**MWD [95 %-KI]**	**p-Wert**
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI								
021	337	435,9	237,7 [214,9; 260,6]	311	413,5	223,0 [198,4; 247,6]	14,7 [-18,7; 48,2]	(k. A.)
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI								
SPRING-1	51	327	(k. A.) (k. A.)	50	328	(k. A.) (k. A.)	17,0 [-65,5; 99,5]	-
SINGLE	414	349	(k. A.) (k. A.)	419	351	(k. A.) (k. A.)	43,95 [14,34; 73,55]	-
Meta-Analyse							40,79 [12,98; 68,61]	0,004
Indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI							-26,09 [-69,59; 17,41][b]	0,240[b,c]

a: Anzahl der ausgewerteten Patienten zu Woche 48: die Werte zu Studienbeginn können auf abweichenden Patientenzahlen basieren.

b: Eigene Berechnung MSD

c: Zweiseitiger p-Wert

Für die Berechnung von indirekten Vergleichen wurden die Standardfehler aus den jeweiligen Konfidenzintervallen berechnet, falls nicht anders angegeben

3TC: Lamivudin; CD4: Cluster of Differentiation 4; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

In der Studie 021 wurde bis Woche 96 ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/µl) ab Baseline 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 für Woche 96 Angaben über die mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline vor. Der Gruppenunterschied MWD [95 %-KI] wurde aus der IQWiG Nutzenbewertung zu DTG (15) entnommen.

In der Studie SPRING-1 zeigte die MWD [95 %-KI] keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI: 17,0 [-65,5; 99,5].

In der Studie SINGLE zeigte die MWD [95 %-KI] einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG gegenüber EFV: 43,95 [14,34; 73,55].

Die Meta-Analyse der Studien SPRING-1 und SINGLE ist homogen ($I^2 = 0$ %) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG (MWD [95 %-KI]: 40,79 [12,98; 68,61], p = 0,004). Abbildung 18 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts CD4-Zellzahl zu Woche 96 (MWD [95 %]: -26,09 [-69,59; 17,41], p = 0,240).

Quelle: (15)

Abbildung 18: Meta-Analyse für CD4-Zellzahl aus RCT zu Woche 96; DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI

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 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Doravirin	Dolutegravir	Efavirenz
1	021	●		●
2	SPRING-1		●	●
	SINGLE		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 19: Indirekter Vergleich DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI, Brückenkomparator EFV+2 NRTI

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten	
018	Anteil der Patienten mit mindestens einem • UE • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE nach MedDRA SOC[a] das zwischen dem Behandlungsstart und Woche 48 (MedDRA Version 19.1) bzw. Woche 96 (MedDRA Version 20.0) auftrat. Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der häufigsten UE (> 10 %[c]) nach MedDRA PT.
SPRING-1	Anteil der Patienten mit mindestens einem • UE • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE nach MedDRA SOC[a,b] das zwischen dem Behandlungsstart und Woche 48 bzw. Woche 96 auftrat. Zusätzlich erfolgte eine deskriptive Darstellung der häufigsten UE (> 10 %) nach MedDRA

	PT.
SINGLE	Anteil der Patienten mit mindestens einem • UE • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE nach MedDRA SOC[a,b] das zwischen dem Behandlungsstart und Woche 48 bzw. Woche 96 auftrat. Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der häufigsten UE (> 10 %) nach MedDRA PT.
a: Für den 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. b: Keine Angabe zur Version verfügbar. c: Schwellenwert analog zur Nutzenbewertung von DTG. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.	

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 4-65: 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 Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
021	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPRING-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
SINGLE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis.						

Tabelle 4-66: 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
021	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPRING-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SINGLE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

UE wurden in allen Studien 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 Studie SPRING-1. Da keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, wird das Verzerrungspotential für die Studien 021 und SINGLE als niedrig bewertet, für die Studie SPRING-1 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 für die Studie SPRING-1 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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI als Brückenkomparator

Tabelle 4-67: Ergebnisse für UE zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert[a]
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	301 (82,7)	364	330 (90,7)	0,91 [0,86; 0,97]	0,002
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,94 [0,88; 1,01]	0,110

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor ; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat); UE: unerwünschtes Ereignis.

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/3TC/TDF 0,91 [0,86; 0,97], p = 0,002.

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 [0,84; 1,14].

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 20 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts UE zu Woche 48 (RR [95 %]: 0,94 [0,88; 1,01], p = 0,110).

Abbildung 20: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

Tabelle 4-68: Ergebnisse für UE zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	**DOR bzw. DTG**		**EFV**		**Gruppenunterschied**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	321 (88,2)	364	339 (93,1)	0,95 [0,90; 0,99]	0,022
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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; 1,00]	0,080
Indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,98 [0,92; 1,04]	0,483

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor ; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat); UE: unerwünschtes Ereignis.

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/3TC/TDF 0,95 [0,90; 0,99], p = 0,022.

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 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; 1,00], p = 0,080). Abbildung 21 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts UE zu Woche 96 (RR [95 %]: 0,98 [0,92; 1,04], p = 0,483).

Abbildung 21: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

4.3.2.1.3.1.6.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-69: Ergebnisse für SUE zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert[a]
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	13 (3,6)	364	21 (5,8)	0,62 [0,31; 1,22]	0,165
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,57 [0,26; 1,26]	0,165

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor ; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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], p = 0,165.

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 SINGLE und SPRING-1 ist homogen (I^2 = 0 %) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied von DTG gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 1,09 [0,71; 1,66], p = 0,694). Abbildung 22 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts SUE zu Woche 48 (RR [95 %-KI]: 0,57 [0,26; 1,26], p = 0,165).

Abbildung 22: Meta-Analyse für SUE aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

Tabelle 4-70: Ergebnisse für SUE zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert[a]
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	21 (5,8)	364	30 (8,2)	0,70 [0,41; 1,20]	0,194
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,78 [0,41; 1,48]	0,441

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor ; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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], p = 0,194.

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 SINGLE und SPRING-1 ist homogen (I^2 = 0 %) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied von DTG gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,90 [0,63; 1,29], p = 0,569). Abbildung 23 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts SUE zu Woche 96 (RR [95 %-KI]: 0,78 [0,41; 1,48], p = 0,441).

Abbildung 23: Meta-Analyse für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

4.3.2.1.3.1.6.3 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-71: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert[a]
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	11 (3,0)	364	24 (6,6)	0,46 [0,23; 0,92]	0,029
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					1,90 [0,73; 4,92]	0,186

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat); UE: unerwünschtes Ereignis.

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], p = 0,029.

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 Patient (2,0 %) 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 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 24 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts UE, die zum Therapieabbruch führten (RR [95 %-KI]: 1,90 [0,73; 4,92], p = 0,186).

Abbildung 24: Meta-Analyse für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

Tabelle 4-72: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	**DOR bzw. DTG**		**EFV**		**Gruppenunterschied**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	11 (3,0)	364	27 (7,4)	0,41 [0,21; 0,81]	0,010
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					1,44 [0,60; 3,44]	0,414

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor ; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat); UE: unerwünschtes Ereignis.

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: 0,41 [0,21; 0,81], p = 0,010.

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 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 25 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts UE, die zum Therapieabbruch führten (RR [95 %-KI]: 1,44 [0,60; 3,44], p = 0,414).

Abbildung 25: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

4.3.2.1.3.1.6.4 Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert[a]
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	95 (26,1)	364	177 (48,6)	0,54 [0,44; 0,66]	< 0,001
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					1,00 [0,77; 1,31]	0,981

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor ; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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], p < 0,001.

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 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 26 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Erkrankungen des Nervensystems (SOC) (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,77; 1,31], p = 0,981).

Abbildung 26: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	**DOR bzw. DTG**		**EFV**		**Gruppenunterschied**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	112 (30,8)	364	188 (51,6)	0,60 [0,50; 0,72]	< 0,001
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					1,08 [0,85; 1,39]	0,525

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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], 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. 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 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 27 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Erkrankungen des Nervensystems (SOC) (RR [95 %-KI]: 1,08 [0,85; 1,39], p = 0,525).

Abbildung 27: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

4.3.2.1.3.1.6.5 Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert[a]
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	62 (17,0)	364	122 (33,5)	0,51 [0,39; 0,67]	< 0,001
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,70 [0,50; 0,97]	0,031

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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], p < 0,001.

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 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 28 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DOR/3TC/TDF

hinsichtlich des Endpunkts Psychiatrische Erkrankungen (SOC) (RR [95 %]: 0,70 [0,50; 0,97], p = 0,031).

Abbildung 28: Meta-Analyse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	**DOR bzw. DTG**		**EFV**		**Gruppenunterschied**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	79 (21,7)	364	136 (37,4)	0,58 [0,46; 0,74]	< 0,001
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,74 [0,55; 0,98]	0,038

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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], 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.

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 SINGLE und SPRING-1 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 29 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 96 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DOR/3TC/TDF hinsichtlich des Endpunkts Psychiatrische Erkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,74 [0,55; 0,98], p = 0,038).

Abbildung 29: Meta-Analyse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

4.3.2.1.3.1.6.6 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert[a]
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	34 (9,3)	364	48 (13,2)	0,71 [0,47; 1,07]	0,103
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,69 [0,43; 1,13]	0,144

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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], p = 0,103.

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 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 30 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen hinsichtlich des Endpunkts Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,69 [0,43; 1,13], p = 0,144).

Abbildung 30: Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	**DOR bzw. DTG**		**EFV**		**Gruppenunterschied**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	60 (16,5)	364	65 (17,9)	0,92 [0,67; 1,27]	0,623
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,79 [0,53; 1,17]	0,233

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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], p = 0,623.

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 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 31 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des Endpunkts Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,79 [0,53; 1,17], p = 0,233).

Abbildung 31: Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

4.3.2.1.3.1.6.7 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert[a]
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	120 (33)	364	136 (37,4)	0,88 [0,72; 1,08]	0,215
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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)	0,88 [0,52; 1,48]	
Meta-Analyse					0,98 [0,84; 1,14]	0,782
Indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,90 [0,70; 1,15]	0,408

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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], p = 0,215.

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 wurde 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 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 32 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,90 [0,70; 1,15], p = 0,408).

Abbildung 32: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	**DOR bzw. DTG**		**EFV**		**Gruppenunterschied**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	143 (39,3)	364	150 (41,2)	0,95 [0,80; 1,14]	0,597
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,95 [0,76; 1,19]	0,675

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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], p = 0,597.

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 SINGLE und SPRING-1 ist homogen (I^2 = 0 %) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG+2 NRTI und EFV+2 NRTI (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,87; 1,15], p > 0,999). Abbildung 33 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,95 [0,76; 1,19], p = 0,675).

Abbildung 33: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

4.3.2.1.3.1.6.8 Herzerkrankungen (SOC)

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Herzerkrankungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert[a]
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	6 (1,6)	364	4 (1,1)	1,50 [0,44; 5,27]	0,527
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					1,04 [0,21; 5,05]	0,960

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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], p = 0,527.

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 wurden bis Woche 48 bei jeweils 1 Patient (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 SINGLE und SPRING-1 ist homogen (I^2 = 0 %) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG+2 NRTI und EFV+2 NRTI (RR [95 %-KI]: 1,44 [0,55; 3,75], p = 0,455). Abbildung 34 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Herzerkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 1,04 [0,21; 5,05], p = 0,960).

Abbildung 34: Meta-Analyse für Herzerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Herzerkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	**DOR bzw. DTG**		**EFV**		**Gruppenunterschied**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	9 (2,5)	364	5 (1,4)	1,80 [0,61; 5,32]	0,288
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					1,24 [0,31; 4,87]	0,762

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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], p = 0,288.

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 zwei Patienten (3,9 %) im DTG-Arm bzw. Patient (2,0 %) im EFV-Arm Herzerkrankungen dokumentiert. Das RR

[95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG: 1,96 [0,18; 20,94].

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 35 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Herzerkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 1,24 [0,31; 4,87], p = 0,762).

Abbildung 35: Meta-Analyse für Herzerkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

4.3.2.1.3.1.6.9 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	**DOR bzw. DTG**		**EFV**		**Gruppenunterschied**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	26 (7,1)	364	35 (9,6)	0,74 [0,46; 1,21]	0,231
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					1,16 [0,58; 2,33]	0,667

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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], p = 0,231.

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; 1,002].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 48 bei insgesamt 2 Patienten (3,9 %) im DTG-Arm bzw. bei 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 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 36 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 1,16 [0,58; 2,33], p = 0,667)

Abbildung 36: Meta-Analyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	**DOR bzw. DTG**		**EFV**		**Gruppenunterschied**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	30 (8,2)	364	42 (11,5)	0,71 [0,46; 1,12]	0,139
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,69 [0,38; 1,26]	0,225

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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], p = 0,139.

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 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 37 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,69 [0,38; 1,26], p = 0,225).

Abbildung 37: Meta-Analyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI

4.3.2.1.3.1.6.10 Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC)

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Peto-Odds Ratio [95 %-KI]	p-Wert[a]
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	15 (4,1)	364	12 (3,3)	1,26 [0,58; 2,71]	0,557
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					1,30 [0,37; 1,65]	0,511

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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], p = 0,557.

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 zwei Patienten (3,9 %) im DTG-Arm bzw. keinem Patienten (0,0 %) 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 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 38 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI 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]: 1,30 [0,37; 1,65], p = 0,511).

Abbildung 38: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT zu Woche 48; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI, Peto-OR

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Studie	**DOR bzw. DTG**		**EFV**		**Gruppenunterschied**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Peto-Odds Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	364	21 (5,8)	364	25 (6,9)	0,83 [0,46; 1,51]	0,543
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
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/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,78 [0,37; 1,65]	0,511

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).

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], p = 0,543.

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 zwei Patienten (3,9 %) im DTG-Arm bzw. keinem Patienten (0,0 %) 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 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 39 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI 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]: 0,78 [0,37; 1,65], p = 0,511).

Abbildung 39: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI, Peto-OR

4.3.2.1.3.1.6.11 Häufige unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT

Tabelle 4-87: Häufige UE (MedDRA PT; bei ≥ 10 % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 48, Studie 021

MedDRA PT	DOR/3TC/TDF N = 364	EFV+2 NRTI N = 364
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis 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)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat); UE: unerwünschtes Ereignis.

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 4-88: Häufige UE (MedDRA PT, bei ≥ 10 % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 96, Studie 021

MedDRA PT	**DOR/3TC/TDF N = 364**	**EFV +2 NRTI N = 364**
	Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**
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)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat); UE: unerwünschtes Ereignis.

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 4-89: Häufige UE (MedDRA PT, bei ≥ 10 % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 96, Studie SPRING-1

MedDRA PT	**DTG+2 NRTI N = 51**	**EFV+2 NRTI N = 50**
	Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis 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)

DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis.

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 4-90: Häufige UE (MedDRA PT, bei ≥ 10 % Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT, Woche 96, Studie SINGLE

MedDRA PT	**DTG+2 NRTI N = 414**	**EFV+2 NRTI N = 419**
	Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis 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)
DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis.		

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.

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. Dafür liegen ausschließlich die in den jeweiligen Studienberichten verfügbaren Subgruppenergebnisse für DOR/3TC/TDF bzw. die öffentlich

verfügbaren Subgruppenergebnisse für DTG+2 NRTI vor. 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[17].

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 der in den Dossiervorlagen vorgeschlagenen Zentrums- und Ländereffekten werden ebenfalls analog zur DTG-Nutzenbewertung die Subgruppenergebnisse nach Ethnizität weiß vs. nicht-weiß untersucht.

[17] Basis des indirekten Vergleichs in Abschnitt 4.3.2.1 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

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Interaktionstests bzw. eine Begründung für den Verzicht auf Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-91: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

Endpunkt	**p-Werte der Interaktionstests für Behandlung und Subgruppe**			
	Geschlecht	**Alter**	**Krankheits -schwere**	**Ethnizität**
Mortalität				
Gesamtmortalität	A2.1	A2.1	A2.1	A2.1
Morbidität				
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
Unerwünschte Ereignisse				
UE	0,571	A2.2	A2.2	0,947
SUE	0,576	A2.2	A2.2	0,306
UE, die zum Therapieabbruch führten	n. b.	A2.2	A2.2	n. b.
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	**0,026**[a]	A2.2	A2.2	0,399
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	0,845	A2.2	A2.2	0,703
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,296	A2.2	A2.2	0,521
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,221	A2.2	A2.2	**0,020**[a]
SOC: Herzerkrankungen	n. b.	A2.2	A2.2	n. b.
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n. b.	A2.2	A2.2	n. b.
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	n. b.	A2.2	A2.2	n. b.

a: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05

A1.1: Die verfügbaren Subgruppenergebnisse betreffen nicht die gleiche Operationalisierung des Endpunkts: 007: HIV-RNA<40 Kopien/ml, 021: HIV-RNA < 50 Kopien/ml (Observed Failure), SRING-1 und SINGLE: HIV-RNA < 50 Kopien/ml (FDA Snapshot)

A1.2: abweichende Operationalisierung bereits auf Endpunktebene (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4)

A2.1: Keine Daten zur Studie 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.

A2.2: Keine entsprechenden Daten zur Studie 021 verfügbar.

Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig. Hierfür wurde jede Studie einzeln betrachtet. Ist das Kriterium bei einer Studie nicht erfüllt, wurde kein Interaktionstest berechnet.

3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; n. b.: nicht berechnet; PDFV: Protocol defined virologic failure; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

4.3.2.1.3.2.2 Ergebnisse der Subgruppen mit Interaktionstests p < 0,05

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) für die Subgruppe Geschlecht zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert[a]
Subgruppe: Geschlecht **p-Wert des Interaktionstest: 0,026**						
Kategorie: männlich						
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	305	95 (31,1)	311	162 (52,1)	0,60 [0,49; 0,73]	< 0,001
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
SINGLE	347	94 (27,1)	356	202 (56,7)	0,48 [0,39; 0,58]	< 0,001
SPRING-1	45	11 (24,4)	44	18 (40,9)	0,60 [0,32; 1,12]	0,106
Meta-Analyse					0,49 [0,40; 0,59]	< 0,001
Indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					1,23 [0,94; 1,61]	0,139
Kategorie: weiblich						
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	59	17 (28,8)	53	26 (49,1)	0,59 [0,36; 0,95]	0,032
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
SINGLE	67	27 (40,3)	63	23 (36,5)	1,10 [0,71; 1,71]	0,658
SPRING-1	6	2 (33,3)	6	3 (50,0)	0,67 [0,17; 2,67]	0,566
Meta-Analyse					1,05 [0,70; 1,60]	0,803
Indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,56 [0,29; 1,06]	0,073

a: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat); UE: unerwünschtes Ereignis.

Für die MedDRA SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Geschlecht (p=0,026). Im adjustierten indirekten Vergleich liegt weder für Männer (RR [95%-KI]: 1,23 [0,94; 1,61]) noch für Frauen (RR [95%-KI]: 0,56 [0,29; 1,06]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI vor. Es ergibt sich somit keine abweichende Interpretation gegenüber den Gesamtergebnissen und es wird angenommen, dass keine bewertungsrelevante Effektmodifikation vorliegt.

Abbildung 40: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI für die Subgruppe Geschlecht, Kategorie männlich

Abbildung 41: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI für die Subgruppe Geschlecht, Kategorie weiblich

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) für die Subgruppe Ethnizität zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI

	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[a] [95 %-KI]	p-Wert[b]
Subgruppe: Ethnizität **p-Wert des Interaktionstest: 0,020**						
Kategorie: weiß						
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	176	61 (34,7)	170	71 (41,8)	0,83 [0,63; 1,09]	0,175
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
SINGLE	284	147 (51,8)	285	135 (47,4)	1,09 [0,93; 1,29]	0,295
SPRING-1	38	12 (31,6)	43	15 (34,9)	0,91 [0,49; 1,68]	0,753
Meta-Analyse					1,08 [0,92; 1,27]	0,352
Indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					0,77 [0,56; 1,05]	0,101
Kategorie: nicht-weiß						
DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI						
021	188	82 (43,6)	194	79 (40,7)	1,07 [0,85; 1,35]	0,567
DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI						
SINGLE	130	52 (40,0)	133	63 (47,4)	0,84 [0,64; 1,11]	0,231
SPRING-1	13	7 (53,8)	7	6 (85,7)	0,63 [0,35; 1,13]	0,121
Meta-Analyse					0,80 [0,62; 1,03]	0,081
Indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI					1,34 [0,95; 1,89]	0,096

a: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen. In den Berechnungen wurde über alle Studien und Subgruppenkategorien hinweg der gleiche Effektschätzer verwendet; RR oder OR

b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat); UE: unerwünschtes Ereignis.

Für die MedDRA SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Ethnizität (p=0,020). Im adjustierten indirekten Vergleich liegt weder für Weiße (RR [95%-KI]: 0,77 [0,56; 1,05]) noch für Nicht-Weiße (RR [95%-KI]: 1,34 [0,95; 1,89]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI vor. Es ergibt sich somit keine abweichende Interpretation

gegenüber den Gesamtergebnissen und es wird angenommen, dass keine bewertungsrelevante Effektmodifikation vorliegt.

Abbildung 42: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT zu Woche 96; für indirekte Vergleiche, DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI für die Subgruppe Ethnizität, Kategorie weiß

Abbildung 43: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT zu Woche 96; für indirekte Vergleiche, DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI für die Subgruppe Ethnizität, Kategorie nicht weiß

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 4-94: 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 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 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 021, SPRING-1 und SINGLE waren internationale RCT bei erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion ohne antiretroviraler Vorbehandlung mit Ausgangsviruslast ≥ 1.000 Kopien/ml. Für den adjustierten indirekten Vergleich von DOR/3TC/TDF vs. DTG+2 NRTI über den Brückenkomparator EFV+2 NRTI wurden die Studien 021 (DOR/3TC/TDF vs. EFV+2 NRTI), SINGLE (DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI) und SPRING-1 (DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI) verwendet. Unter der Annahme, dass der Einfluss unterschiedlicher Sockeltherapien (jeweils bestehend aus zwei NRTI) zu vernachlässigen ist, wurde für die Studien SINGLE und SPRING-1 mit DTG gegenüber EFV jeweils +2 NRTI eine Meta-Analyse berechnet. Diese Ergebnisse wurden für den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator EFV herangezogen.

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

Bis Woche 96 traten in den untersuchten Studien 5 Todesfälle auf: 2 (0,5 %) unter EFV in der Studie 021, 2 (0,5 %) unter EFV in der Studie SINGLE und einer (2 %) unter DTG in der Studie SPRING-1. Die Meta-Analyse der Studien SPRING-1 und SINGLE ist vernachlässigbar heterogen und der Heterogenitätstest liegt bei p = 0,23, weshalb die statistische Zusammenfassung durchgeführt wurde. Im Ergebnis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DTG+2 NRTI und EFV+2 NRTI (RR [95 %-KI]: 0,67 [0,11; 3,99], p = 0,655).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zu Woche 96 (RR [95 %]: 0,30 [0,01; 10,18], p = 0,504.

AIDS-definierende Ereignisse

In der Studie 021 wurden bis Woche 96 insgesamt 2 Patienten (0,6 %) mit einem AIDS-definierenden Ereignis im EFV-Arm dokumentiert. In der Studie SINGLE wurden jeweils 5 Patienten (1,2 %) mit einem AIDS-definierenden Ereignis bis Woche 96 in beiden Behandlungsarmen berichtet, während in der Studie SPRING-1 für ein Patient (2,0 %) in der DTG-Gruppe ein AIDS-definierendes Ereignis bis Woche 96 berichtet wurde. Die Meta-Analyse der Studien SPRING-1 und SINGLE ist homogen und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG+2 NRTI und EFV+2 NRTI (Peto-OR [95 %-KI]: 1,21 [0,37; 3,98], p = 0,750).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI 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).

Virologisches Ansprechen

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. 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 erreichten 45 Patienten (88,2 %) in der DTG-Gruppe und 36 Patienten (72,0 %) in der EFV-Gruppe ein virologisches Ansprechen zu Woche 96. Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 für das Virologische Ansprechen zu Woche 96 ist homogen und es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG+2 NRTI vs. EFV+2 NRTI: RR [95 %-KI]: 1,12 [1,03; 1,20], p = 0,005.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Virologische Ansprechen zu Woche 96 (RR [95 %]: 0,94 [0,84; 1,06], p = 0,308.

CD4-Zellzahl

In der Studie 021 wurde bis Woche 96 ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/µl) ab Baseline um 237,7 im DOR-Arm bzw. 223,0 im EFV-Arm beobachtet. Weder in der Studie SPRING-1 noch in der Studie SINGLE lagen für Woche 96 Angaben über die mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline vor. Der Gruppenunterschied MWD [95 %-KI] wurde aus der IQWiG Nutzenbewertung zu DTG (15) entnommen. Die Meta-Analyse der Studien SPRING-1 und SINGLE ist homogen und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG (MWD [95 %-KI]: 40,79 [12,98; 68,61], p = 0,004).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts CD4-Zellzahl zu Woche 96 (MWD [95 %]: -26,09 [-69,59; 17,41], p = 0,240).

Unerwünschte Ereignisse

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. 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. 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. Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied von DTG gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,97 [0,93; 1,00], p = 0,080).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts UE zu Woche 96 (RR [95 %]: 0,98 [0,92; 1,04], p = 0,483).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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. 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. 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. Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied von DTG gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,90 [0,63; 1,29], p = 0,569).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts SUE zu Woche 96 (RR [95 %-KI]: 0,78 [0,41; 1,48], p = 0,441).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

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. 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 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. Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DTG gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,28 [0,17; 0,49], p < 0,001).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts UE, die zum Therapieabbruch führten (RR [95 %-KI]: 1,44 [0,60; 3,44], p = 0,414).

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

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. 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 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. Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen und 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/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Erkrankungen des Nervensystems (SOC) (RR [95 %-KI]: 1,08 [0,85; 1,39], p = 0,525).

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

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. 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 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 10 Patienten (19,6 %) im DTG-Arm bzw. 19 Patienten (38,0 %) im EFV-Arm psychiatrische Erkrankungen dokumentiert. 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.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 96 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DOR/3TC/TDF hinsichtlich des Endpunkts Psychiatrische Erkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,74 [0,55; 0,98], p = 0,038).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

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. 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 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. 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).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des Endpunkts Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,79 [0,53; 1,17], p = 0,233).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

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. 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 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. Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG+2 NRTI und EFV+2 NRTI (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,87; 1,15], p > 0,999).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,95 [0,76; 1,19], p = 0,675).

Herzerkrankungen (SOC)

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. 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 wurden bis Woche 96 bei insgesamt zwei Patienten (3,9 %) im DTG-Arm bzw. Patient (2,0 %) im EFV-Arm Herzerkrankungen dokumentiert. Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,46 [0,63; 3,37], p = 0,381).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Herzerkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 1,24 [0,31; 4,87], p = 0,762).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)

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. 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 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. 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).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,69 [0,38; 1,26], p = 0,225).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC)

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. 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 wurden bis Woche 96 bei insgesamt zwei Patienten (3,9 %) im DTG-Arm bzw. keinem Patienten (0,0 %) im EFV-Arm gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen dokumentiert. Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen zu Woche 96 ist mäßig heterogen; 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: RR [95 %-KI]: 1,07 [0,68; 1,69], p = 0,774.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,78 [0,37; 1,65], p = 0,511).

Häufige UE nach MedDRA (PT)

Die in den Studien 021 bis Woche 96 unter DOR/3TC/TDF am häufigsten aufgetretenen UE waren Diarrhoe, Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Schwindelgefühl und Infektion der oberen Atemwege.

Die in den Studien SPRING-1 und SINGLE bis Woche 96 unter DTG+2 NRTI 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 drei 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 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (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 Studie SPRING-1 ein potentiell erhöhtes Verzerrungspotential der Operationalisierungen für UE, sowie UE, die zum Therapieabbruch führten und UE nach MedDRA SOC aufgrund der fehlenden Verblindung festgestellt. Dies betrifft eine von drei in die Nutzenbewertung von DOR/3TC/TDF eingeschlossenen Studien mit 101 von insgesamt 1.662 untersuchten Patienten (6 %). Bei den weiteren beiden 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** für 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/3TC/TDF 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/3TC/TDF 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 ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml wäre dieser NNRTI nur für eine eingeschränkte Patientenpopulation ein geeigneter Komparator aus derselben Substanzklasse für DOR/3TC/TDF gewesen (1). Das umfangreiche klinische Studienprogramm zu DOR/3TC/TDF 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/3TC/TDF bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten beinhaltet die Phase III Studie 021 mit EFV als Vergleichstherapie. Obwohl somit für die vorliegende Nutzenbewertung von DOR/3TC/TDF bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten hochwertige Evidenz in Form einer Phase III RCT vorliegt, fehlt eine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA benannten zVT.

Basis der vorliegenden Nutzenbewertung von DOR/3TC/TDF gegenüber der zVT DTG in Kombination mit zwei NRTI (TDF plus FTC oder ABC plus 3TC) ist ein adjustierter indirekter Vergleich. Aufgrund der vorliegenden klinischen Evidenz sowohl für DOR/3TC/TDF als auch für DTG wird EFV als gemeinsamer Brückenkomparator herangezogen. Unter der Annahme, dass der Einfluss unterschiedlicher Sockeltherapien (jeweils bestehend aus zwei NRTI) zu vernachlässigen ist, wurden für die Studien SINGLE und SPRING-1 mit DTG gegenüber EFV Meta-Analysen berechnet. Diese Ergebnisse wurden für den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator EFV herangezogen.

Die folgende Übersicht (Tabelle 4-97) enthält Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene für statistisch signifikante Ergebnisse im adjustierten indirekten Vergleich von DOR/3TC/TDF 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/3TC/TDF wird aufgrund der längeren Beobachtungsdauer auf Basis der Woche 96-Daten abgeleitet.

Tabelle 4-97: Ergebnisse zum Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF gegenüber der zVT[a] auf Endpunktebene zu Woche 96

Endpunkt	**Effektschätzer [95% KI]; p-Wert**	**Zusatznutzen**	
		Ausmaß	**Wahrscheinlichkeit**
Psychiatrische Erkrankungen (MedDRA SOC)	RR: 0,74 [0,55; 0,98]; 0,038	gering	Hinweis
a: DTG in Kombination mit FTC/TDF bzw. ABC/3TC 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DOR: Doravirin; FTC: Emtricitabin; KI: Konfidenzintervall; Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.			

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF gegenüber der zVT DTG in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC) wie folgt:

Mortalität

Insgesamt gab es in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nur wenige Todesfälle. In der Studie 021 wurden zu Woche 96 keine Todesfälle unter DOR/3TC/TDF berichtet. Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich somit kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von DOR/3TC/TDF gegenüber DTG in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC).

Morbidität

Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität wurde anhand der Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse, Virologisches Ansprechen und Veränderung der CD4-Zellzahl bewertet.

DOR/3TC/TDF zeigte in der zulassungsbegründenden Studie 021 eine gute und vergleichbare Wirksamkeit beim virologischen Ansprechen sowie in der Veränderung der CD4-Zellzahl zum Ausgangswert im direkten Vergleich mit EFV. Unter DOR/3TC/TDF wurden keine AIDS-definierenden Ereignisse in der Studie 021 beobachtet. Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierungen des Endpunktes Virologisches Versagen wurde für diesen Endpunkt kein adjustierter indirekter Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI durchgeführt (siehe Tabelle 4-57 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/3TC/TDF und DTG+2 NRTI festgestellt werden.

In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von DOR/3TC/TDF gegenüber DTG+2 NRTI für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte.

DOR/3TC/TDF 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 der Studie 021 ein statistisch signifikanter Vorteil von DOR/3TC/TDF gegenüber RPV+2 NRTI in der Verbesserung der Nüchternlipidwerte zu Woche 96 im Vergleich zum Ausgangswert: 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] ist statistisch signifikant zugunsten von DOR/3TC/TDF gegenüber EFV+2 NRTI. Diese Vorteile von DOR/3TC/TDF gegenüber EFV+2 NRTI 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 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der folgenden Kategorie:

Psychiatrische Erkrankungen (MedDRA SOC)

Sowohl unter DOR/3TC/TDF als auch unter DTG+2 NRTI traten sowohl zu Woche 48 als auch zu Woche 96 signifikant weniger psychiatrische Erkrankungen im direkten Vergleich zu EFV+2 NRTI auf (für DTG basiert dies auf den Ergebnissen der Meta-Analyse). Im adjustierten indirekten Vergleich von DOR/3TC/TDF gegenüber DTG+2 NRTI zeigt sich sowohl zu Woche 48 als auch zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Vorteil für DOR/3TC/TDF hinsichtlich der SOC Psychiatrische Erkrankungen. Dies unterstreicht den bedeutsamen Vorteil von DOR/3TC/TDF sowohl gegenüber EFV - als Vergleichstherapie in der Gruppe der NNRTI - als auch gegenüber der vom G-BA benannten zVT, DTG in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC).

Gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 3 der VerfO ist somit von einer moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in Form der Verringerung von UE unter DOR/3TC/TDF im Vergleich zu DTG+2 NRTI auszugehen. Aufgrund des statistisch signifikanten Ergebnisses zugunsten von DOR/3TC/TDF gegenüber DTG+2 NRTI wird hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für DOR in der Gesamtpopulation abgeleitet.

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

Fazit

Bei der eingeschlossenen Studie zum zu bewertenden Arzneimittel DOR/3TC/TDF und den beiden Studien zur 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/3TC/TDF gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vorliegt, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs belegen eine vergleichbare Wirksamkeit von DOR/3TC/TDF gegenüber DTG in Kombination mit zwei NRTI (TDF plus FTC oder ABC plus 3TC) bei gleichzeitiger Verringerung von UE, was sich speziell bei dem Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zeigt.

In der Gesamtschau der einzelnen Endpunktkategorien ist eine bisher gegenüber der zVT nicht erreichte geringe Verbesserung des therapierelevanten Nutzens festzustellen, die insbesondere auf der Verringerung von UE beruht. Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF bei HIV-1-infizierten Erwachsenen gegenüber DTG in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC) als **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** bewertet.

Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Im Anwendungsgebiet für DOR/3TC/TDF 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/3TC/TDF auch Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, die die Wirksamkeit und Sicherheit von DOR/3TC/TDF 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 Fixkombination 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/3TC/TDF im primären Endpunkt (FDA Snapshot) mit einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 8 %.

Da aufgrund dieses Studiendesigns ein randomisierter Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF 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 (RTV)-geboosterten Protease-Inhibitors (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 (36). 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 ≥ 50 Kopien/ml) bis Woche 24 hatten 8 (1,8 %) bzw. 4 Patienten (1,8 %) in der DOR/3TC/TDF 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/3TC/TDF 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 4-98: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten	Hinweis auf geringen 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/3TC/TDF 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/3TC/TDF bzw. DTG+2 NRTI in systematischen Literatur- und Registerrecherchen identifiziert, die jeweils den gleichen Komparator untersuchen, der anschließend im adjustierten indirekten Vergleich als Brückenkomparator genutzt werden kann. Dabei wurde kein Brückenkomparator 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[18], Molenberghs 2010[19]). 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)

[18] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[19] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*

(Burzykowski 2006[20]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[21]) 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, 37, 38)].

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).

[20] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[21] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Tabelle 4-99: Liste der eingeschlossenen Studien

Kurz-bezeichnung	**Titel**	**Quelle**
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 (34, 39) Registereinträge (23-26) Publikation (18)
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 Naive Adult Subjects	Registereinträge (27, 28) Publikationen (19, 20) Weiteres (15, 35)
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 Naive Adult Subjects	Registereinträge (29-33) Publikationen (21, 22) Weiteres (15, 35)

4.7 Referenzliste

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

1. 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/Tenofovirdisoproxil 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. [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/Tenofoviralafenamid. 2018. Verfügbar unter: 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. [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. [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. [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. [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. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.

22. 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.
23. ClinicalTrials.gov. NCT02403674 - Titel: Comparison of MK-1439A and ATRIPLA™ in Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Participants (MK-1439A-021). 2018. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403674. [Zugriff am: 17.10.2018]
24. 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]
25. 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]
26. 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__. [Zugriff am: 17.10.2018]
27. 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]
28. 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]
29. 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]
30. 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]
31. 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]

32. 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]
33. 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__. [Zugriff am: 17.10.2018]
34. 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.
35. 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. [Zugriff am: 14.11.2018]
36. 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.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3828/2016-06-16_AM-RL-XII_Elvitagravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralafenamid_D-206_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.11.2018]
38. 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/Tenofoviralafenamid. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralafenamid_D-228_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.11.2018]
39. 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.
40. 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):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[22]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[22] 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

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2018	
Zeitsegment	1947 bis 16. Oktober 2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (40).	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
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

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2018	
Zeitsegment	1946 bis 16. Oktober 2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (40). Der Filter wurde leicht modifiziert, damit sowohl die englische als auch amerikanische Schreibweise berücksichtigt wird.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
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

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2018	
Zeitsegment	Bis September 2018	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
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

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2018	
Zeitsegment	1947 bis 16. Oktober 2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (40).	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
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

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2018	
Zeitsegment	1946 bis 16. Oktober 2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (40). Der Filter wurde leicht modifiziert, damit sowohl die englische als auch amerikanische Schreibweise berücksichtigt wird.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
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

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2018	
Zeitsegment	Bis September 2018	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
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:

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17.10.2018
Zeitsegment	1947 bis 16. Oktober 2018
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (40) .

#	Suchbegriffe	Ergebnis
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

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17.10.2018
Zeitsegment	1946 bis 16. Oktober 2018
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (40). Der Filter wurde leicht modifiziert, damit sowohl die englische als auch amerikanische Schreibweise berücksichtigt wird.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
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

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2018	
Zeitsegment	Bis September 2018	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
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:

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2018	
Zeitsegment	1947 bis 16. Oktober 2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (40).	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp dolutegravir/	1615
2	(dolutegravir* or tivicay* 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

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2018	
Zeitsegment	1946 bis 16. Oktober 2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (40). Der Filter wurde leicht modifiziert, damit sowohl die englische als auch amerikanische Schreibweise berücksichtigt wird.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
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

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2018	
Zeitsegment	Bis September 2018	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
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:

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

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	17.10.2018
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND doravirine OR MK-1439 OR MK1439 OR MK 1439 [Intervention]
Treffer	13

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.10.2018
Suchstrategie	doravirine OR MK-1439 OR MK1439 OR “MK 1439” OR 1338225-97-0
Treffer	9

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	17.10.2018
Suchstrategie	Einzelne Suchanfragen in der Basic search: • Doravirine • MK-1439 • MK1439 • MK 1439 • 1338225-97-0
Treffer	41 (mit 25 Duplikaten)

Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	17.10.2018
Suchstrategie	?Doravirine? [Textfelder] ODER ?Doravirine? [Active substance] ODER ?MK-1439? [Textfelder] ODER ?MK-1439? [Active substance] ODER ?MK1439? [Textfelder] ODER ?MK1439? [Active substance] ODER ?MK 1439? [Textfelder] ODER ?MK 1439? [Active substance]
Treffer	4

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	17.10.2018
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND doravirine OR MK-1439 OR MK1439 OR MK 1439 [Intervention]
Treffer	13

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.10.2018
Suchstrategie	doravirine OR MK-1439 OR MK1439 OR "MK 1439" OR 1338225-97-0
Treffer	9

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	17.10.2018
Suchstrategie	Einzelne Suchanfragen in der Basic search: • Doravirine • MK-1439 • MK1439 • MK 1439 • 1338225-97-0
Treffer	41 (mit 25 Duplikaten)

Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	17.10.2018
Suchstrategie	?Doravirine? [Textfelder] ODER ?Doravirine? [Active substance] ODER ?MK-1439? [Textfelder] ODER ?MK-1439? [Active substance] ODER ?MK1439? [Textfelder] ODER ?MK1439? [Active substance] ODER ?MK 1439? [Textfelder] ODER ?MK 1439? [Active substance]
Treffer	4

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	17.10.2018
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND doravirine OR MK-1439 OR MK1439 OR MK 1439 [Intervention]
Treffer	13

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.10.2018
Suchstrategie	doravirine OR MK-1439 OR MK1439 OR "MK 1439" OR 1338225-97-0
Treffer	9

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	17.10.2018
Suchstrategie	Einzelne Suchanfragen in der Basic search: • Doravirine • MK-1439 • MK1439 • MK 1439 • 1338225-97-0
Treffer	41 (mit 25 Duplikaten)

Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	17.10.2018
Suchstrategie	?Doravirine? [Textfelder] ODER ?Doravirine? [Active substance] ODER ?MK-1439? [Textfelder] ODER ?MK-1439? [Active substance] ODER ?MK1439? [Textfelder] ODER ?MK1439? [Active substance] ODER ?MK 1439? [Textfelder] ODER ?MK 1439? [Active substance]
Treffer	4

Suche nach der zVT Dolutegravir:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	17.10.2018
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND dolutegravir OR GSK1349572 OR GSK-1349572 OR GSK 1349572 OR DTG [Intervention]
Treffer	196

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.10.2018
Suchstrategie	dolutegravir OR GSK1349572 OR GSK-1349572 OR "GSK 1349572" OR DTG OR 1051375-16-6
Treffer	59

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	17.10.2018
Suchstrategie	Einzelne Suchanfragen in der Basic search: • Dolutegravir • GSK1349572 • GSK-1349572 • GSK 1349572 • 1051375-16-6
Treffer	233 (mit 25 Duplikaten)

Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	17.10.2018
Suchstrategie	?Dolutegravir? [Textfelder] ODER ?Dolutegravir? [Active substance] ODER ?GSK-1349572? [Textfelder] ODER ?GSK-1349572? [Active substance] ODER ?GSK1349572? [Textfelder] ODER ?GSK1349572? [Active substance] ODER ?GSK 1349572? [Textfelder] ODER ?GSK 1349572? [Active substance]
Treffer	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 4-100: 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. Clinical Microbiology and Infection, 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-naive adults over 144 weeks. Aids, 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
Clinicaltrials.gov			
(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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466985	Andere Prüfintervention
(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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632345	Andere Prüfintervention
(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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089659	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275780	Andere Prüfintervention
(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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397096	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403674	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549040	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629822	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641067	Andere Patientenpopulation
(10)	NCT02652260	Effects of Switching From ATRIPLA^TM (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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652260	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715700	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272347	Andere Prüfintervention
(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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095	Andere Patientenpopulation
EU-CTR			
(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™ Versus Efavirenz Plus TRUVADA™ in Antiretroviral Trea.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001573-93	Andere Prüfintervention
(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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001127-69	Andere Prüfintervention

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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003382-17/DE	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005550-18	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003616-20	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003617-18	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004656-30	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004728-48	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001518-27	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ICTRP			
(23)	EUCTR 2015-003616-20-GB	MK-1439A in treatment-naïve HIV-1 infected subjects with NNRTI transmitted resistance. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003616-20-GB	Keine RCT
(24)	EUCTR 2015-003617-18-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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003617-18-GB	Andere Vergleichsintervention
(25)	EUCTR 2016-004656-30-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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004656-30-Outside-EU/EEA	Andere Patientenpopulation
(26)	EUCTR 2016-004728-48-Outside-EU/EEA	Pediatric Formulation Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004728-48-Outside-EU/EEA	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01466985	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. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632345	Andere Prüfintervention
(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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089659	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275780	Andere Prüfintervention

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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02549040	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02641067	Studiendauer zu kurz
(33)	NCT02652260	Effects of Switching From ATRIPLA^TM (Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine) to MK-1439A (Doravirine, Tenofovir, Lamivudine) in Virologically-Suppressed Participants (MK-1439A-028). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652260	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02715700	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272347	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332095	Andere Patientenpopulation
(37)	PER-022-15	MK-1439A VERSUS ATRIPLA™ IN TREATMENT-NAÏVE HIV-INFECTED SUBJECTS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-022-15	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-031-15	Studiendauer zu kurz

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund			
(39)	2012-001573-93	Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Part, Dose Ranging Study toCompare the Safety, and Antiretroviral Activity of MK-1439 PlusTRUVADA™ Versus Efavirenz Plus TRUVADA™ in Antiretroviral Treatment-Naïve, HIV-1 Infected Patients. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Prüfintervention
(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™ or EPZICOM™/KIVEXA™, in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Prüfintervention
(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: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=13&docId=2&_changebranch=true	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studiendauer zu kurz

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466985	Andere Prüfintervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632345	Andere Prüfintervention
(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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089659	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275780	Andere Prüfintervention
(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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397096	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403674	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549040	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629822	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641067	Andere Patientenpopulation
(10)	NCT02652260	Effects of Switching From ATRIPLA^TM (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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652260	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715700	Studiendauer zu kurz

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272347	Andere Prüfintervention
(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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095	Andere Patientenpopulation
EU-CTR			
(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™ Versus Efavirenz Plus TRUVADA™ in Antiretroviral Trea.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001573-93	Andere Prüfintervention
(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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001127-69	Andere Prüfintervention
(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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003382-17/DE	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005550-18	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003616-20	Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003617-18	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004656-30	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004728-48	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001518-27	Andere Patientenpopulation
ICTRP			
(23)	EUCTR 2015-003616-20-GB	MK-1439A in treatment-naïve HIV-1 infected subjects with NNRTI transmitted resistance. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003616-20-GB	Keine RCT
(24)	EUCTR 2015-003617-18-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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003617-18-GB	Andere Vergleichsintervention
(25)	EUCTR 2016-004656-30-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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004656-30-Outside-EU/EEA	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(26)	EUCTR2016-004728-48-Outside-EU/EEA	Pediatric Formulation Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004728-48-Outside-EU/EEA	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01466985	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. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632345	Andere Prüfintervention
(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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089659	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275780	Andere Prüfintervention
(31)	NCT02549040	Bioavailability of MK-1439 Experimental Nano Formulations in Healthy Adults (MK-1439-046). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02549040	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02641067	Studiendauer zu kurz
(33)	NCT02652260	Effects of Switching From ATRIPLA^TM (Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine) to MK-1439A (Doravirine, Tenofovir, Lamivudine) in Virologically-Suppressed Participants (MK-1439A-028). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652260	Andere Vergleichsintervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02715700	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272347	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332095	Andere Patientenpopulation
(37)	PER-022-15	MK-1439A VERSUS ATRIPLA™ IN TREATMENT-NAÏVE HIV-INFECTED SUBJECTS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-022-15	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-031-15	Studiendauer zu kurz
PharmNet.Bund			
(39)	2012-001573-93	Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Part, Dose Ranging Study toCompare the Safety, and Antiretroviral Activity of MK-1439 PlusTRUVADA™ Versus Efavirenz Plus TRUVADA™ in Antiretroviral Treatment-Naïve, HIV-1 Infected Patients. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Prüfintervention
(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™ or EPZICOM™/KIVEXA™, in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Prüfintervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=13&docId=2&_changebranch=true	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	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
Clinicaltrials.gov			
(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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466985	Andere Prüfintervention
(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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632345	Andere Prüfintervention
(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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089659	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275780	Andere Prüfintervention
(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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397096	Studiendauer zu kurz
(6)	NCT02549040	Bioavailability of MK-1439 Experimental Nano Formulations in Healthy Adults (MK-1439-046). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549040	Andere Patientenpopulation
(7)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629822	Keine RCT
(8)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641067	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(9)	NCT02652260	Effects of Switching From ATRIPLA^TM (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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652260	Andere Patientenpopulation
(10)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715700	Studiendauer zu kurz
(11)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272347	Andere Prüfintervention
(12)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095	Andere Patientenpopulation
EU-CTR			
(13)	2012-001573-93	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 Trea.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001573-93	Andere Prüfintervention
(14)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001127-69	Andere Prüfintervention
(15)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005550-18	Studiendauer zu kurz

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(16)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003616-20	Keine RCT
(17)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003617-18	Andere Patientenpopulation
(18)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004656-30	Andere Patientenpopulation
(19)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004728-48	Andere Patientenpopulation
(20)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001518-27	Andere Patientenpopulation
ICTRP			
(21)	EUCTR 2015-003616-20-GB	MK-1439A in treatment-naïve HIV-1 infected subjects with NNRTI transmitted resistance. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003616-20-GB	Keine RCT
(22)	EUCTR 2015-003617-18-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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003617-18-GB	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(23)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004656-30-Outside-EU/EEA	Andere Patientenpopulation
(24)	EUCTR2016-004728-48-Outside-EU/EEA	Pediatric Formulation Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004728-48-Outside-EU/EEA	Andere Patientenpopulation
(25)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01466985	Studiendauer zu kurz
(26)	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. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632345	Andere Prüfintervention
(27)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089659	Andere Patientenpopulation
(28)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275780	Andere Prüfintervention
(29)	NCT02549040	Bioavailability of MK-1439 Experimental Nano Formulations in Healthy Adults (MK-1439-046). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02549040	Andere Patientenpopulation
(30)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02641067	Studiendauer zu kurz

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(31)	NCT02652260	Effects of Switching From ATRIPLA^TM (Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine) to MK-1439A (Doravirine, Tenofovir, Lamivudine) in Virologically-Suppressed Participants (MK-1439A-028). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652260	Andere Patientenpopulation
(32)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02715700	Andere Patientenpopulation
(33)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272347	Andere Prüfintervention
(34)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332095	Andere Patientenpopulation
(35)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-031-15	Studiendauer zu kurz
PharmNet.Bund			
(36)	2012-001573-93	Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Part, Dose Ranging Study toCompare the Safety, and Antiretroviral Activity of MK-1439 PlusTRUVADA™ Versus Efavirenz Plus TRUVADA™ in Antiretroviral Treatment-Naïve, HIV-1 Infected Patients. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Prüfintervention
(37)	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™ or EPZICOM™/KIVEXA™, in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Prüfintervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(38)	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studiendauer zu kurz

Suche nach RCT mit der zVT in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151541	Andere Prüfintervention
(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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966	Keine RCT
(4)	NCT00555035	GSK1349572 First Time in Human Study. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555035	Andere Patientenpopulation
(5)	NCT00631592	GSK1349572 Repeat Dose Escalation and Relative Bioavailability Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631592	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708110	Andere Vergleichsintervention
(7)	NCT00726336	GSK1349572 Drug Interaction With Tenofovir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726336	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(8)	NCT00774111	GSK1349572 Drug Interaction Study With Etravirine. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774111	Andere Patientenpopulation
(9)	NCT00774735	GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774735	Andere Patientenpopulation
(10)	NCT00796263	Antiretroviral Therapy for Acute and Chronic HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796263	Andere Vergleichsintervention
(11)	NCT00828763	GSK1349572 Mass Balance Study. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828763	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00858455	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867152	Andere Patientenpopulation
(14)	NCT00883935	GSK1349572 Drug Interaction Study With Atazanavir/Ritonavir and Atazanavir. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883935	Andere Patientenpopulation
(15)	NCT00942136	GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942136	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950859	Andere Patientenpopulation
(17)	NCT00996021	Study to Assess Cardiac Conduction of GSK1349572. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996021	Andere Patientenpopulation
(18)	NCT01068925	Drug Interaction Study Between GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068925	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(19)	NCT01098513	GSK1349572 Relative Bioavailability Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098513	Andere Patientenpopulation
(20)	NCT01098526	GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098526	Andere Patientenpopulation
(21)	NCT01209065	GSK1349572 Drug Interaction Study With Fosamprenavir/Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209065	Andere Patientenpopulation
(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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214993	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231516	Andere Patientenpopulation
(25)	NCT01231529	GSK1349572 Hepatic Impairment Study. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231529	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231542	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283100	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302847	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328041	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332565	Andere Patientenpopulation
(31)	NCT01353716	Dolutegravir Renal Impairment Study. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353716	Andere Patientenpopulation
(32)	NCT01366547	Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366547	Andere Patientenpopulation
(33)	NCT01382238	Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382238	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404806	Andere Patientenpopulation
(35)	NCT01425099	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425099	Andere Patientenpopulation
(36)	NCT01449929	Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449929	Andere Vergleichsintervention
(37)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459315	Andere Patientenpopulation
(38)	NCT01467518	Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study.. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467518	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(39)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467531	Andere Patientenpopulation
(40)	NCT01498861	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinylestradiol. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498861	Andere Patientenpopulation
(41)	NCT01499199	A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naive Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499199	Keine RCT
(42)	NCT01536873	Dolutegravir Expanded Access Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873	Andere Patientenpopulation
(43)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563328	Andere Patientenpopulation
(44)	NCT01568892	Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elivitegravir. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568892	Andere Patientenpopulation
(45)	NCT01622790	Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622790	Andere Patientenpopulation
(46)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762995	Andere Patientenpopulation
(47)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827540	Andere Patientenpopulation
(48)	NCT01896921	Switch to Maraviroc + Integrase Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896921	Andere Prüfintervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(49)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910402	Andere Vergleichsintervention
(50)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197	Andere Prüfintervention
(51)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966822	Anderer Publikationstyp
(52)	NCT01967771	Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967771	Andere Patientenpopulation
(53)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016924	Andere Patientenpopulation
(54)	NCT02028819	Compassionate Use of Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028819	Andere Prüfintervention
(55)	NCT02037022	Pivotal Response Treatment Package for Young Children With Autism. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037022	Andere Patientenpopulation
(56)	NCT02064374	Effect of Dolutegravir on Metformin Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064374	Andere Patientenpopulation
(57)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067767	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(58)	NCT02069834	Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069834	Andere Patientenpopulation
(59)	NCT02075593	ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075593	Keine RCT
(60)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076386	Keine RCT
(61)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082808	Andere Patientenpopulation
(62)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098837	Andere Patientenpopulation
(63)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105987	Andere Patientenpopulation
(64)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795	Andere Patientenpopulation
(65)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178592	Anderer Publikationstyp
(66)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185300	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(67)	NCT02211482	Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211482	Andere Vergleichsintervention
(68)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211690	Keine RCT
(69)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218320	Keine RCT
(70)	NCT02219217	SSAT061: PK of DTG and EVT/COBI in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219217	Andere Patientenpopulation
(71)	NCT02227238	Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227238	Andere Patientenpopulation
(72)	NCT02242799	Dolutegravir Interactions With Artemisinin-based Combination Therapies. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242799	Andere Patientenpopulation
(73)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02245022	Andere Patientenpopulation
(74)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251990	Andere Patientenpopulation
(75)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259127	Andere Patientenpopulation
(76)	NCT02263326	Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263326	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(77)	NCT02284035	Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284035	Andere Patientenpopulation
(78)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114	Andere Patientenpopulation
(79)	NCT02285374	Efavirenz to Dolutegravir Switch in Patients With CNS Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285374	Andere Patientenpopulation
(80)	NCT02302547	Trial to Evaluate the Interest of a Reductive Anti Retroviral Strategy Using Dual Therapy Inspite of Triple Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302547	Andere Patientenpopulation
(81)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337322	Anderer Publikationstyp
(82)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342769	Keine RCT
(83)	NCT02351908	Renal Integrase Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351908	Andere Vergleichsintervention
(84)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354053	Andere Patientenpopulation
(85)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370979	Keine RCT
(86)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373930	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(87)	NCT02383108	Strategy for Maintenance of HIV Suppression With Once Daily Integrate Inhibitor+Darunavir/Ritonavir in Children. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383108	Andere Patientenpopulation
(88)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384395	Keine RCT
(89)	NCT02386098	Strategy-confirming Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386098	Andere Patientenpopulation
(90)	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694	Andere Vergleichsintervention
(91)	NCT02401828	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401828	Andere Patientenpopulation
(92)	NCT02404805	Drug Interaction Potential Between Dolutegravir and Simeprevir in HIV/HCV Seronegative Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404805	Andere Patientenpopulation
(93)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422797	Andere Patientenpopulation
(94)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429791	Andere Patientenpopulation
(95)	NCT02449733	Comprehensive HIV Prevention Package for MSM in Port Elizabeth. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449733	Andere Prüfintervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(96)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246	Andere Patientenpopulation
(97)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478632	Andere Patientenpopulation
(98)	NCT02486133	Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486133	Andere Patientenpopulation
(99)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487706	Keine RCT
(100)	NCT02491242	Dolutegravir-based Dual Therapies in HIV-infected Patients With Virological Suppression. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491242	Keine RCT
(101)	NCT02499978	Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499978	Andere Patientenpopulation
(102)	NCT02500446	Dolutegravir Impact on Residual Replication. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500446	Andere Vergleichsintervention
(103)	NCT02509195	SSAT064: Pharmacokinetics of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in HIV Patients of 60 Years and Over. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509195	Keine RCT
(104)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513147	Andere Patientenpopulation
(105)	NCT02519777	Integrase and Maraviroc Intensification in Neurocognitive Dysfunction (InMIND). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519777	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(106)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02527096	Keine RCT
(107)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02539576	Andere Patientenpopulation
(108)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542852	Andere Vergleichsintervention
(109)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551523	Andere Patientenpopulation
(110)	NCT02556268	Interaction With HIV Antiretroviral Agents. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268	Andere Prüfintervention
(111)	NCT02557997	Effects of Dolutegravir Based Regimen on HIV-1 Reservoir and Immune Activation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557997	Keine RCT
(112)	NCT02566707	Pharmacokinetics of Atazanavir /Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance Regimen. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566707	Andere Vergleichsintervention
(113)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569346	Andere Vergleichsintervention
(114)	NCT02572947	A Pilot Study of MONOtherapy of DOlutegravir in HIV-1 Virologically Suppressed Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572947	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(115)	NCT02582684	Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582684	Keine RCT
(116)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048	Andere Prüfintervention
(117)	NCT02588820	Impact of Extremely Early Antiretroviral Therapy to Reduce VIral REservoir and Induce Functional CURE of HIV-1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588820	Keine RCT
(118)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596334	Andere Vergleichsintervention
(119)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120	Andere Patientenpopulation
(120)	NCT02605954	Safety and Efficacy of Switching From Regimens of ABC/3TC + a 3rd Agent to E/C/F/TAF Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV 1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954	Andere Patientenpopulation
(121)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930	Andere Vergleichsintervention
(122)	NCT02607956	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956	Andere Vergleichsintervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(123)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783	Andere Patientenpopulation
(124)	NCT02656511	Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy During "Hyperacute" HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656511	Keine RCT
(125)	NCT02659761	Triumeq As an Integrase Single Tablet Regimen in People With HIV Who Inject Drugs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659761	Keine RCT
(126)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715479	Andere Patientenpopulation
(127)	NCT02738931	Relative Bio-availability Study of Dolutegravir and Lamivudine Fixed Dose Combinations. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738931	Andere Patientenpopulation
(128)	NCT02741557	Bioequivalence Study of a Fixed-dose Combination (FDC) of Dolutegravir (DTG) and Rilpivirine (RPV). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741557	Andere Patientenpopulation
(129)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771249	Andere Patientenpopulation
(130)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777229	Anderer Publikationstyp
(131)	NCT02800655	Digital Health Feedback System for Longitudinal Measurement of Medication Adherence During Initial ARV Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800655	Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(132)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831673	Andere Vergleichsintervention
(133)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831764	Andere Vergleichsintervention
(134)	NCT02858401	Safety and Biological Activity of Vesatolimod in HIV-1 Infected, Virologically Suppressed Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858401	Andere Patientenpopulation
(135)	NCT02868580	Safety and Tolerability of Antiretroviral (Triumeq) in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS).. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868580	Andere Patientenpopulation
(136)	NCT02878642	Adherence to Dolutegravir and Outcome. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878642	Keine RCT
(137)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882230	Keine RCT
(138)	NCT02893488	Relative Bioavailability Study of a Fixed-dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Dispersible Tablet. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893488	Andere Patientenpopulation
(139)	NCT02924389	Dolutegravir in Reservoirs. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924389	Studiendauer zu kurz
(140)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938520	Andere Vergleichsintervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(141)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951052	Andere Patientenpopulation
(142)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961829	Andere Vergleichsintervention
(143)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976259	Keine RCT
(144)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987530	Anderer Publikationstyp
(145)	NCT03016533	PH3b, DTG Study in HIV-1 Subjects Completing IMPAACT Study P1093. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016533	Andere Patientenpopulation
(146)	NCT03017872	Dolutegravir and Darunavir Evaluation in Adults Failing Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017872	Andere Patientenpopulation
(147)	NCT03033836	Dolutegravir Plus Tenofovir/Lamivudine or Emtricitabine in HIV-1 Infected Transgender Women. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033836	Keine RCT
(148)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048422	Andere Patientenpopulation
(149)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067285	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(150)	NCT03078556	Bioequivalence Study of Fixed Dose Versus Single Entities of Dolutegravir and Lamivudine. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078556	Andere Patientenpopulation
(151)	NCT03088943	Intraoperative Diastolic Function by TDI and STE. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088943	Andere Prüfintervention
(152)	NCT03094507	The Pharmacokinetics of Dolutegravir, Darunavir/Cobocistat When Co-administered in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094507	Andere Patientenpopulation
(153)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095638	Andere Patientenpopulation
(154)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110380	Andere Patientenpopulation
(155)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122262	Anderer Publikationstyp
(156)	NCT03131635	Effectiveness of a Developmental Reciprocity Treatment Program in Autism. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131635	Andere Patientenpopulation
(157)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160105	Andere Patientenpopulation
(158)	NCT03194165	Population Pharmacokinetics of Antiretroviral in Children. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194165	Andere Patientenpopulation
(159)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198884	Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(160)	NCT03199690	A Clinical Study Investigating Rifampicin and Dolutegravir in Combination in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199690	Andere Patientenpopulation
(161)	NCT03218592	ENLIGHTEN: Establishing Novel Antiretroviral Imaging for Hair to Elucidate Non-Adherence. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218592	Andere Patientenpopulation
(162)	NCT03224338	Dolutegravir Plus 2 NRTIs, in Treatment-Naïve HIV-2 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224338	Andere Patientenpopulation
(163)	NCT03249181	Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249181	Andere Patientenpopulation
(164)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256422	Andere Vergleichsintervention
(165)	NCT03275701	Evaluating BMD in Participants ≥50 Years Old Switching From EVG/COBI/FTC/TAF or EVG/COBI/FTC/TDF to ABC/DTG/3TC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275701	Keine RCT
(166)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280940	Keine RCT
(167)	NCT03314064	Phase 4 Study of Dolutegravir (DTG) in Russian Federation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314064	Keine RCT
(168)	NCT03327740	PRJ2203: Dolutegravir Post Authorization Safety Study (PASS). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327740	Keine RCT
(169)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(170)	NCT03336346	Effect of Dolutegravir on Etonogestrel Levels in HIV-infected Women in Botswana. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336346	Keine RCT
(171)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360682	Andere Vergleichsintervention
(172)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435146	Andere Vergleichsintervention
(173)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03441984	Andere Patientenpopulation
(174)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446573	Andere Patientenpopulation
(175)	NCT03447873	Tripe Versus Dual Antiretroviral Therapy in HIV-infected Patients With Virological Suppression (Tridual). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447873	Andere Patientenpopulation
(176)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493568	Andere Patientenpopulation
(177)	NCT03512964	Rapid HIV Treatment Initiation, Access and Engagement in Care. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512964	Keine RCT
(178)	NCT03515772	Drug-drug Interactions Between Antiretroviral Drugs and Cardiovascular Drugs in Elderly Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515772	Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(179)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518060	Keine RCT
(180)	NCT03539224	Antiretroviral Treatment Guided by Proviral Genotype: Pilot Trial of Proof of Concept.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539224	Keine RCT
(181)	NCT03547908	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naive, HIV-1 and Hepatitis B Co-Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547908	Andere Vergleichsintervention
(182)	NCT03549689	Effect of Reducing Nucleotide Exposure on Bone Health (ReNew). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549689	Andere Patientenpopulation
(183)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564613	Andere Patientenpopulation
(184)	NCT03577782	Vedolizumab Treatment in HIV-Infected Subjects Without Previous Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03577782	Keine RCT
(185)	NCT03583684	Neuroimaging Predictors of Improvement to Pivotal Response Treatment (PRT) in Young Children With Autism. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583684	Andere Patientenpopulation
(186)	NCT03602690	Evaluation of Third-line cART Regimen in Cambodia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602690	Keine RCT
(187)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631732	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(188)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639311	Keine RCT
(189)	NCT03656783	Effects of Biktarvy on CFR in Stable HIV Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656783	Keine RCT
(190)	NCT03675815	Body Composition Sub-study of the D2EFT Trial. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675815	Keine RCT
(191)	NCT03682848	Safety and Efficacy of Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) in Therapy-naive Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682848	Andere Patientenpopulation
(192)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683524	Andere Patientenpopulation
(193)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685500	Andere Patientenpopulation
(194)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706898	Andere Patientenpopulation
EU-CTR			
(195)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16	Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(196)	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START). EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	Andere Prüfintervention
(197)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21	Andere Vergleichsintervention
(198)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010270-37	Andere Patientenpopulation
(199)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11	Andere Vergleichsintervention
(200)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87	Andere Patientenpopulation
(201)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51	Andere Patientenpopulation
(202)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020988-20	Andere Patientenpopulation
(203)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001646-16	Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(204)	2011-003629-86	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 admini.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003629-86	Andere Vergleichsintervention
(205)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000935-18	Andere Prüfintervention
(206)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005143-24	Andere Patientenpopulation
(207)	2012-005823-34	A Phase IIIb, 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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34	Andere Vergleichsintervention
(208)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000547-85	Andere Patientenpopulation
(209)	2013-001476-37	SMILE: Strategy for Maintenance of HIV suppression with elvitegravir+darunavir/ritonavir in children (PENTA 17) - A two-arm, Phase 2/3 multicentre, open-label, randomised study evaluating safety .... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001476-37	Andere Patientenpopulation
(210)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003197-27	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(211)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003243-36	Keine RCT
(212)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11	Keine RCT
(213)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003704-39	Andere Patientenpopulation
(214)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000343-32	Andere Patientenpopulation
(215)	2014-002281-70	Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naive 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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70	Anderer Publikationstyp
(216)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002632-14	Andere Patientenpopulation
(217)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(218)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35	Andere Patientenpopulation
(219)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003710-84	Andere Patientenpopulation
(220)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004331-39	Andere Patientenpopulation
(221)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19	Andere Patientenpopulation
(222)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005147-40	Andere Patientenpopulation
(223)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005148-16	Andere Patientenpopulation
(224)	2014-005454-19	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005454-19	Andere Patientenpopulation
(225)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000251-24	Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(226)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35	Andere Patientenpopulation
(227)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34	Andere Patientenpopulation
(228)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000856-16	Andere Patientenpopulation
(229)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10	Andere Vergleichsintervention
(230)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54	Andere Vergleichsintervention
(231)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14	Andere Patientenpopulation
(232)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(233)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004401-17	Andere Patientenpopulation
(234)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004418-95	Andere Vergleichsintervention
(235)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005238-23	Andere Patientenpopulation
(236)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000346-61	Andere Patientenpopulation
(237)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000459-28	Andere Vergleichsintervention
(238)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001536-36	Andere Prüfintervention
(239)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25	Andere Vergleichsintervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(240)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004646-29	Andere Patientenpopulation
(241)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005226-11	Andere Prüfintervention
(242)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000040-17	Andere Patientenpopulation
(243)	2017-000151-10	Antiretroviral therapy proviral genotype-guided: pilot-proof of concept clinical trial.. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000151-10	Andere Patientenpopulation
(244)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000308-17	Andere Patientenpopulation
(245)	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 / GRAZOPREVIR PLUS SOFOSBUVIR AND RIBAVIRIN IN PATIENTS WITH HEPATITIS.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000432-34	Andere Patientenpopulation
(246)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000469-62	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(247)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001463-21	Andere Patientenpopulation
(248)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004750-42	Andere Patientenpopulation
(249)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000497-30	Keine RCT
(250)	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/Tenofo.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000926-79	Andere Vergleichsintervention
(251)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001158-82	Andere Patientenpopulation
(252)	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001645-14	Anderer Publikationstyp
ICTRP			

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(253)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012576	Keine RCT
(254)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014520	Andere Patientenpopulation
(255)	DRKS00006321	PROPHET: Prospective clinical and pharmacoeconomic outcomes study of different first-line antiretroviral treatment strategies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006321	Keine RCT
(256)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010269-21-DE	Andere Vergleichsintervention
(257)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010270-37-ES	Andere Patientenpopulation
(258)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017950-11-ES	Andere Vergleichsintervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(259)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017951-87-BE	Andere Patientenpopulation
(260)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018001-51-ES	Andere Patientenpopulation
(261)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001646-16-BE	Keine RCT
(262)	EUCTR2011-003629-86-ES	Study to test a new drug dolutegravir vs. darunavir+ritonavir for HIV patients who have never taken HIV medication. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003629-86-ES	Andere Vergleichsintervention
(263)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005823-34-GB	Andere Vergleichsintervention
(264)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000547-85-ES	Andere Patientenpopulation
(265)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003197-27-FR	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(266)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003243-36-ES	Keine RCT
(267)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003527-11-ES	Keine RCT
(268)	EUCTR2013-003704-39-GB	CV risk in HIV patients switching from a boosted PI to DTG. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003704-39-GB	Andere Patientenpopulation
(269)	EUCTR2014-002281-70-ES	Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naive 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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002281-70-ES	Anderer Publikationstyp
(270)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004331-39-ES	Andere Patientenpopulation
(271)	EUCTR2014-004488-19-NL	Pilotstudy to asses 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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004488-19-NL	Andere Patientenpopulation
(272)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005147-40-ES	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(273)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005148-16-ES	Andere Patientenpopulation
(274)	EUCTR2014-005454-19-NL	De Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005454-19-NL	Andere Patientenpopulation
(275)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000251-24-ES	Keine RCT
(276)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000274-35-ES	Andere Patientenpopulation
(277)	EUCTR2015-000360-34-DE	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000360-34-DE	Andere Patientenpopulation
(278)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000856-16-ES	Keine RCT
(279)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004401-17-DE	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(280)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004401-17-ES	Andere Patientenpopulation
(281)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004418-95-DE	Andere Vergleichsintervention
(282)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000346-61-PT	Andere Patientenpopulation
(283)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000459-28-DE	Andere Vergleichsintervention
(284)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001646-25-ES	Andere Vergleichsintervention
(285)	EUCTR2016-004646-29-ES	DREAM study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004646-29-ES	Andere Patientenpopulation
(286)	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 dectactable in blood. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005226-11-ES	Andere Prüfintervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(287)	EUCTR2017-000040-17-FR	Antiretroviral regimen 4 days a week. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000040-17-FR	Andere Patientenpopulation
(288)	EUCTR2017-000151-10-ES	Antiretroviral treatment guiaded by proviral genotype. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000151-10-ES	Andere Patientenpopulation
(289)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000469-62-ES	Andere Patientenpopulation
(290)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004750-42-ES	Andere Patientenpopulation
(291)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000497-30-ES	Keine RCT
(292)	EUCTR2018-001158-82-ES	DETOX Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001158-82-ES	Andere Patientenpopulation
(293)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001645-14-ES	Anderer Publikationstyp
(294)	ISRCTN22964075	Children with HIV in Africa – pharmacokinetics and acceptability of simple second-line antiretroviral regimens. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(295)	ISRCTN91737921	ODYSSEY: Once daily Dolutegravir in Young people vS Standard thErapY. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91737921	Andere Patientenpopulation
(296)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183933	Andere Patientenpopulation
(297)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042289	Keine RCT
(298)	NCT00537966	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537966	Keine RCT
(299)	NCT00555035	GSK1349572 First Time in Human Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00555035	Andere Patientenpopulation
(300)	NCT00631592	GSK1349572 Repeat Dose Escalation and Relative Bioavailability Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00631592	Andere Patientenpopulation
(301)	NCT00708110	Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00708110	Andere Vergleichsintervention
(302)	NCT00726336	GSK1349572 Drug Interaction With Tenofovir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00726336	Andere Patientenpopulation
(303)	NCT00774111	GSK1349572 Drug Interaction Study With Etravirine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00774111	Andere Patientenpopulation
(304)	NCT00774735	GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00774735	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(305)	NCT00828763	GSK1349572 Mass Balance Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00828763	Andere Patientenpopulation
(306)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00858455	Andere Patientenpopulation
(307)	NCT00867152	GSK1349572 Drug Interaction With Etravirine and Either Darunavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00867152	Andere Patientenpopulation
(308)	NCT00883935	GSK1349572 Drug Interaction Study With Atazanavir/Ritonavir and Atazanavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00883935	Andere Patientenpopulation
(309)	NCT00942136	GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00942136	Andere Patientenpopulation
(310)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00950859	Andere Patientenpopulation
(311)	NCT00996021	Study to Assess Cardiac Conduction of GSK1349572. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00996021	Andere Patientenpopulation
(312)	NCT01068925	Drug Interaction Study Between GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01068925	Andere Patientenpopulation
(313)	NCT01098513	GSK1349572 Relative Bioavailability Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01098513	Andere Patientenpopulation
(314)	NCT01098526	GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01098526	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(315)	NCT01209065	GSK1349572 Drug Interaction Study With Fosamprenavir/Ritonavir. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209065	Andere Patientenpopulation
(316)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01214993	Andere Patientenpopulation
(317)	NCT01227824	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01227824	Andere Vergleichsintervention
(318)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01231516	Andere Patientenpopulation
(319)	NCT01231529	GSK1349572 Hepatic Impairment Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01231529	Andere Patientenpopulation
(320)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01231542	Andere Patientenpopulation
(321)	NCT01283100	A Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK2248761 and GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01283100	Andere Patientenpopulation
(322)	NCT01302847	Safety of and Immune Response to Dolutegravir in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01302847	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(323)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01328041	Andere Patientenpopulation
(324)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332565	Andere Patientenpopulation
(325)	NCT01353716	Dolutegravir Renal Impairment Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01353716	Andere Patientenpopulation
(326)	NCT01366547	Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01366547	Andere Patientenpopulation
(327)	NCT01382238	Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01382238	Andere Patientenpopulation
(328)	NCT01404806	GSK1349572 Exposure in Blood, Cervicovaginal Fluid, and Cervical and Vaginal Tissue in Healthy Female Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01404806	Andere Patientenpopulation
(329)	NCT01425099	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425099	Andere Patientenpopulation
(330)	NCT01449929	Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449929	Andere Vergleichsintervention
(331)	NCT01459315	GSK1349572 Exposure in Blood, Seminal Fluid, and Rectal Fluid and Tissue in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01459315	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(332)	NCT01467518	Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467518	Andere Patientenpopulation
(333)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467531	Andere Patientenpopulation
(334)	NCT01498861	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinylestradiol. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01498861	Andere Patientenpopulation
(335)	NCT01499199	A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naive Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01499199	Keine RCT
(336)	NCT01536873	Dolutegravir Expanded Access Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01536873	Andere Patientenpopulation
(337)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01563328	Andere Patientenpopulation
(338)	NCT01568892	Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elivitegravir. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01568892	Andere Patientenpopulation
(339)	NCT01622790	Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01622790	Andere Patientenpopulation
(340)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01762995	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(341)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01827540	Andere Patientenpopulation
(342)	NCT01896921	Switch to Maraviroc + Integrase Inhibitor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896921	Andere Prüfintervention
(343)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01910402	Andere Vergleichsintervention
(344)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01966822	Anderer Publikationstyp
(345)	NCT01967771	Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01967771	Andere Patientenpopulation
(346)	NCT02028819	Compassionate Use of Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02028819	Andere Vergleichsintervention
(347)	NCT02064374	Effect of Dolutegravir on Metformin Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064374	Andere Patientenpopulation
(348)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02067767	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(349)	NCT02069834	Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02069834	Andere Patientenpopulation
(350)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02076386	Keine RCT
(351)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02082808	Andere Patientenpopulation
(352)	NCT02098837	Cardiovascular Risk in HIV Patients Switching From a Boosted Protease Inhibitor (PI) to Dolutegravir (DTG). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02098837	Andere Patientenpopulation
(353)	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105987	Andere Patientenpopulation
(354)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02131025	Andere Patientenpopulation
(355)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178592	Anderer Publikationstyp
(356)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02185300	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(357)	NCT02211482	Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02211482	Keine RCT
(358)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02211690	Andere Prüfintervention
(359)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02218320	Keine RCT
(360)	NCT02219217	SSAT061: PK of DTG and EVT/COBI in Healthy Volunteers. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219217	Andere Patientenpopulation
(361)	NCT02227238	Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227238	Andere Patientenpopulation
(362)	NCT02242799	Dolutegravir Interactions With Artemisinin-based Combination Therapies. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242799	Andere Patientenpopulation
(363)	NCT02245022	Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: A Pilot Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02245022	Andere Patientenpopulation
(364)	NCT02263326	Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02263326	Andere Patientenpopulation
(365)	NCT02285374	Efavirenz to Dolutegravir Switch in Patients With CNS Toxicity. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285374	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(366)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02337322	Anderer Publikationstyp
(367)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02342769	Keine RCT
(368)	NCT02351908	Renal Integrase Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351908	Andere Vergleichsintervention
(369)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02370979	Keine RCT
(370)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02373930	Andere Patientenpopulation
(371)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02384395	Keine RCT
(372)	NCT02386098	Strategy-confirming Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-experienced Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02386098	Andere Patientenpopulation
(373)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694	Andere Vergleichsintervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(374)	NCT02401828	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401828	Andere Patientenpopulation
(375)	NCT02404805	Drug Interaction Potential Between Dolutegravir and Simeprevir in HIV/HCV Seronegative Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02404805	Andere Patientenpopulation
(376)	NCT02406196	Integrase and Maraviroc Intensification for Neurocognitive Dysfunction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406196	Andere Patientenpopulation
(377)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422797	Andere Patientenpopulation
(378)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429791	Andere Patientenpopulation
(379)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02478632	Andere Patientenpopulation
(380)	NCT02486133	Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02486133	Andere Patientenpopulation
(381)	NCT02487706	Assessment of Dolutegravir Removed by Hemodialysis in HIV-infected Patients With End-stage Renal Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02487706	Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(382)	NCT02491242	Dolutegravir-based Dual Therapies in HIV-infected Patients With Virological Suppression. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491242	Keine RCT
(383)	NCT02499978	Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499978	Andere Patientenpopulation
(384)	NCT02500446	Dolutegravir Impact on Residual Replication. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500446	Andere Vergleichsintervention
(385)	NCT02509195	SSAT064: Pharmacokinetics of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in HIV Patients of 60 Years and Over. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02509195	Keine RCT
(386)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513147	Andere Patientenpopulation
(387)	NCT02519777	Integrase and Maraviroc Intensification in Neurocognitive Dysfunction (InMIND). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02519777	Andere Patientenpopulation
(388)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02527096	Keine RCT
(389)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02539576	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(390)	NCT02542852	A Study of a Nucleoside Sparing Regimen in HIV-1 Infected Patients With Detectable Viremia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542852	Keine RCT
(391)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551523	Andere Patientenpopulation
(392)	NCT02557997	Effects of Dolutegravir Based Regimen on HIV-1 Reservoir and Immune Activation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02557997	Keine RCT
(393)	NCT02566707	Pharmacokinetics of Atazanavir /Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance Regimen. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02566707	Keine RCT
(394)	NCT02572947	A Pilot Study of MONOtherapy of DOlutegravir in HIV-1 Virologically Suppressed Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572947	Andere Patientenpopulation
(395)	NCT02582684	Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582684	Keine RCT
(396)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583048	Andere Prüfintervention
(397)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02596334	Andere Vergleichsintervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(398)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603120	Andere Patientenpopulation
(399)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607930	Andere Vergleichsintervention
(400)	NCT02607956	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607956	Andere Vergleichsintervention
(401)	NCT02656511	Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy During „Hyperacute“ HIV Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02656511	Keine RCT
(402)	NCT02659761	Triumeq As an Integrase Single Tablet Regimen in People With HIV Who Inject Drugs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02659761	Keine RCT
(403)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02715479	Andere Patientenpopulation
(404)	NCT02738931	Relative Bio-availability Study of Dolutegravir and Lamivudine Fixed Dose Combinations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738931	Andere Patientenpopulation
(405)	NCT02741557	Bioequivalence Study of a Fixed-dose Combination (FDC) of Dolutegravir (DTG) and Rilpivirine (RPV). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02741557	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(406)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771249	Andere Patientenpopulation
(407)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02777229	Anderer Publikationstyp
(408)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831673	Andere Vergleichsintervention
(409)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831764	Andere Vergleichsintervention
(410)	NCT02878642	Adherence to Dolutegravir and Outcome. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02878642	Keine RCT
(411)	NCT02882230	Evaluation of Neurologic and Psychiatric Adverse Events of Several Antiretroviral Drugs in Real Life Setting. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02882230	Keine RCT
(412)	NCT02893488	Relative Bioavailability Study of a Fixed-dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Dispersible Tablet. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02893488	Andere Patientenpopulation
(413)	NCT02924389	Dolutegravir in Reservoirs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02924389	Studiendauer zu kurz

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(414)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02961829	Andere Patientenpopulation
(415)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02976259	Keine RCT
(416)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987530	Anderer Publikationstyp
(417)	NCT03016533	PH3b, DTG Study in HIV-1 Subjects Completing IMPAACT Study P1093. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03016533	Andere Patientenpopulation
(418)	NCT03017872	Dolutegravir and Darunavir Evaluation in Adults Failing Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03017872	Andere Patientenpopulation
(419)	NCT03033836	Dolutegravir Plus Tenofovir/Lamivudine or Emtricitabine in HIV-1 Infected Transgender Women. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03033836	Keine RCT
(420)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03048422	Andere Patientenpopulation
(421)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067285	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(422)	NCT03078556	Bioequivalence Study of Fixed Dose Versus Single Entities of Dolutegravir and Lamivudine. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03078556	Andere Patientenpopulation
(423)	NCT03094507	The Pharmacokinetics of Dolutegravir, Darunavir/Cobocistat When Co-administered in Healthy Volunteers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03094507	Andere Patientenpopulation
(424)	NCT03095638	Bioavailability Study of 10 Milligram (mg) and 5 mg Tablets Versus Conventional Tablets of Dolutegravir. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095638	Andere Patientenpopulation
(425)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110380	Andere Patientenpopulation
(426)	NCT03122262	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122262	Anderer Publikationstyp
(427)	NCT03194165	Population Pharmacokinetics of Antiretroviral in Children. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194165	Andere Patientenpopulation
(428)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03198884	Keine RCT
(429)	NCT03199690	A Clinical Study Investigating Rifampicin and Dolutegravir in Combination in Healthy Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03199690	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(430)	NCT03218592	ENLIGHTEN: Establishing Novel Antiretroviral Imaging for Hair to Elucidate Non-Adherence. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03218592	Andere Patientenpopulation
(431)	NCT03224338	Dolutegravir Plus 2 NRTIs, in Treatment-Naïve HIV-2 Infected Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03224338	Andere Patientenpopulation
(432)	NCT03249181	Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03249181	Andere Patientenpopulation
(433)	NCT03314064	Phase 4 Study of Dolutegravir (DTG) in Russian Federation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314064	Keine RCT
(434)	NCT03327740	PRJ2203: Dolutegravir Post Authorization Safety Study (PASS). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03327740	Keine RCT
(435)	NCT03336346	Effect of Dolutegravir on Etonogestrel Levels in HIV-infected Women in Botswana. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03336346	Keine RCT
(436)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03360682	Andere Vergleichsintervention
(437)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435146	Andere Vergleichsintervention
(438)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03441984	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(439)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446573	Andere Patientenpopulation
(440)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03493568	Andere Patientenpopulation
(441)	NCT03512964	Rapid HIV Treatment Initiation, Access and Engagement in Care. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512964	Keine RCT
(442)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03518060	Keine RCT
(443)	NCT03539224	Antiretroviral Treatment Guided by Proviral Genotype: Pilot Trial of Proof of Concept. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03539224	Keine RCT
(444)	NCT03547908	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naive, HIV-1 and Hepatitis B Co-Infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03547908	Andere Vergleichsintervention
(445)	NCT03549689	Effect of Reducing Nucleotide Exposure on Bone Health (ReNew). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549689	Andere Vergleichsintervention
(446)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03564613	Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(447)	NCT03602690	Evaluation of Third-line cART Regimen in Cambodia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03602690	Keine RCT
(448)	NCT03675815	Body Composition Sub-study of the D2EFT Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675815	Keine RCT
(449)	NCT03682848	Safety and Efficacy of Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) in Therapy-naive Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adolescents. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03682848	Keine RCT
(450)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03683524	Andere Patientenpopulation
(451)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685500	Andere Patientenpopulation
(452)	NTR7122	DoRa studie. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7122	Keine RCT
(453)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-019-15	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(454)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-030-16	Andere Vergleichsintervention
(455)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-052-14	Andere Patientenpopulation
(456)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-069-14	Anderer Publikationstyp
(457)	RBR-3m6cny	Comparative efficacy and safety study of dolutegravir and lopinavir/ritonavir in second-line treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3m6cny	Andere Patientenpopulation
PharmNet.Bund			
(458)	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Keine RCT
(459)	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(460)	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Vergleichsintervention
(461)	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Patientenpopulation
(462)	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Patientenpopulation
(463)	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Patientenpopulation
(464)	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(465)	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Patientenpopulation
(466)	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Intervention
(467)	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Vergleichsintervention
(468)	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Patientenpopulation
(469)	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Patientenpopulation
(470)	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Vergleichsintervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(471)	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Patientenpopulation
(472)	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Vergleichsintervention
(473)	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 Naive Adult Participants. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 17.10.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Anderer Publikationstyp
(474)	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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	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 4-101 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 4-101 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 021

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	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. Hypothese: MK-1439A einmal täglich ist gegenüber Atripla einmal täglich nicht unterlegen, gemessen an dem Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml (durch den Abbott RealTime HIV-1 Assay) zu Woche 48. Zur Definition der Nichtunterlegenheit wird eine Marge von 10 Prozentpunkten verwendet. 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.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll vom 14.01.2015 wurde viermal berichtigt: <u>Amendment 1 vom 18.03.2015:</u> • Hinzufügen von Anweisungen zu den Einschlusskriterien, die die Prüfärzte anweisen, den Patienten nach Abschluss der Studie geeignete Hinweise zur Verwendung von Verhütungsmitteln zu geben. • Geändertes Ausschlusskriterium, um die Mutationen D67N und K70R zu den Mutationen aufzunehmen, die eine Resistenz gegen Emtricitabin (FTC), Lamivudin (3TC) und Tenofovir (TDF) anzeigen. <u>Amendment 2 vom 21.03.2015:</u> • Änderung der Bewertung der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik wurde von einem explorativen Ziel zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einem sekundären Ziel. • Hinzunahme eines Schwellenwert für Hämoglobin zu den Einschlusskriterien (≥ 9,0 g/dl bei Frauen; ≥ 10,0 g/dl bei Männern). • Hinzunahme eines Ausschlusskriteriums, um Patienten mit schwerer Leberschädigung auszuschließen. • Aktualisierung der Liste der Medikamente, die während der Anwendung von Atripla (Efavirenz [EFV]/FTC/TDF) verboten sind. • Spezifizierung zusätzlicher Untersuchungen für die Sammlung von Plasma für potenzielle Virusresistenz-Tests. <u>Amendment 3 vom 21.07.2015:</u> • Hinzunahme einer Erklärung der Gründe für die ausgewählten Dosen der 3TC- und TDF-Komponenten von MK-1439A. • 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. • Hinzunahme eines Texts, um die Konsistenz mit den EFV/FTC/TDF, 3TC und TDF Verschreibungsinformationen sicherzustellen. • Klärung, dass die Standorte die berechnete Kreatinin-Clearance in den Laborberichten des Zentrallabors erhalten werden. <u>Amendment 4 vom 08.11.2016:</u> • Hinzunahme der Open-Label-Erweiterungsphase. • Festlegung, dass Begleitmedikamente, die aufgrund von Wechselwirkungen mit EFV/FTC/TDF in der Basisstudie verboten sind, in der Studienerweiterung erlaubt sind. • Klärende Untersuchungen, bei denen Plasmaproben auf Resistenz getestet wurden. • Entfernung von Rosuvastatin als verbotenes Medikament aufgrund einer Interaktion mit Doravirin (DOR).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Der Patient war am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung mindestens 18 Jahre alt. 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. 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) ≥ 1000 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. 4. Der Patient ist antiretrovirale Therapie (ART)-naiv, einschließlich antiretroviraler Prüfpräparate. Hinweis: Naiv ist definiert als, keine (0 Tage) ART-Therapie zur Behandlung von HIV-Infektionen erhalten zu haben. 5. Der Patient hatte die folgenden Laborwerte innerhalb von 45 Tagen vor der Behandlungsphase dieser Studie: a. Alkalische Phosphatase ≤ 3,0×ULN. b. AST (SGOT) und ALT (SGPT) < 5,0xULN. c. Hämoglobin ≥ 9,0 g/dl (bei Frau) oder ≥ 10,0 g/dl (bei Mann) Hinweis: Eine einzige Wiederholung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eines Labor-Screening-Tests ist für unerwartete Testergebnisse auf der Grundlage dokumentierter früherer Laborergebnisse zulässig. 6. Der Patient weist eine berechnete Kreatinin-Clearance (Cl-Cr) zum Zeitpunkt des Screenings ≥ 50 ml/min auf, basierend auf der Cockcroft-Gault Gleichung (und dem 0,85-fachen dieses Wertes für Frauen): Cl-Cr (ml/min) = ([140-Alter] x Gewicht [in kg])/(72 x Serumkreatinin [in mg/dl])). 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). 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: 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). 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 ≥ 45 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. c. Der Patient erklärt sich damit einverstanden, während der Einnahme eines Studienmedikaments und 12 Wochen nach der letzten Dosis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. Zur Teilnahme an der Erweiterungsphase der Studie müssen folgende Kriterien erfüllt sein: 9. Der Patient hat die Visite zu Woche 96 abgeschlossen 10. Nach Ansicht des Prüfers ist davon auszugehen, dass der Patient bis zur Woche 96 Nutzen aus der Teilnahme an der Studie gezogen hat. 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. 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. <u>Ausschlusskriterien:</u> 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. 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 illegalen Drogenkonsums des Patienten im Zusammenhang mit dem Ausschluss von dieser Studie liegen im Ermessen des Prüfers.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. Hinweis: Patienten können eingeschrieben werden, wenn die Behandlung vor der Diagnose von HIV stattgefunden hat. 4. Der Patient weist eine dokumentierte oder bekannte Resistenz gegen Studienmedikamente wie MK-1439, EFV, FTC, 3TC und/oder TDF: 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. 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. 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. 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. Hinweis: Kurze Behandlungen mit Kortikosteroiden (z.B. bei Asthma-Exazerbationen) sind erlaubt. 7. Der Patient benötigt oder wird voraussichtlich eines der im Protokoll vermerkten verbotenen Medikamente benötigen. 8. Der Patient weist eine signifikante

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Überempfindlichkeit oder eine andere Kontraindikation gegenüber einer der vom Prüfer bestimmten Komponenten der Studienmedikamente auf. 9. Der Patient hat eine aktuelle (aktive) Diagnose einer akuten Hepatitis aus irgendeiner Ursache. 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 >9 auf. 11. Der Patient ist schwanger, stillt oder erwartet eine Schwangerschaft. 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). 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.
4b	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.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: DOR/3TC/TDF (100 mg/300 mg/300 mg) verabreicht einmal täglich oral, unabhängig von einer Mahlzeit zu ungefähr der gleichen Tageszeit. Gruppe 2: EFV/FTC/TDF (600 mg/200 mg/300 mg) verabreicht einmal täglich zur Schlafenszeit auf nüchternen Magen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	**Primäre Zielkriterien:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	1. Bewertung der nichtunterlegenen antiretroviralen Aktivität von MK-1439A im Vergleich zu Atripla, gemessen an dem Anteil der Patienten, die HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml (durch den Abbott RealTime HIV-1 Assay) zu Woche 48 erreichen. 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. **Sekundäre Zielkriterien:** 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. 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. 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. 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. 5. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von MK-1439A im Vergleich zu Atripla, gemessen am Anteil der Pateinten mit mindestens einem neuropsychiatrischen UE in den fünf Kategorien: Schwindel, Schlafstörungen und -unterbrechung, veränderte Sensorik, Depression und Selbstmord/Selbstverletzung sowie Psychose und psychotische Störungen. 6. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von MK-1439A im

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vergleich zu Atripla, gemessen an der Zeit bis zum Abbruch der Studie aufgrund eines UE.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die folgenden Änderungen wurden während der Analysevorbereitungszeit vor Database-Lock und Entblindung zu Woche 48 vorgenommen: • 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. • Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der ein zusätzlicher PT "Aufmerksamkeitsstörung" in die neuropsychiatrische UE-Kategorie der veränderten Sensorik aufgenommen wurde. • 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. • Eine Analyse der Wirksamkeit durch einen zusätzlichen prognostischen Faktor, Baseline HIV-1 RNA ≤ 500.000 Kopien/ml vs. > 500.000 Kopien/ml, wurde den Subgruppenanalysen der Wirksamkeit hinzugefügt. • Das PDLC passte die Kriterien aus der DAIDS-Tabelle zur Einstufung des Schweregrades von UE bei Erwachsenen und Kindern an: November 2014 Version 2 statt August 2009 Version 1. 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Wirksamkeit: 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 < 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. Sicherheit: 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, > 99 %, 97 % bzw. 95 %. 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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie waren keine Zwischenanalysen zur Wirksamkeit geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach HIV-1-RNA (≤ oder > 100.000 Kopien/ml) beim Screening und Koinfektion mit Hepatitis B und/oder C (ja/nein).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Alle in Frage kommenden Patienten wurden per IVRS auf eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert Jedem Patienten wurde eine Zuordnungsnummer zugeordnet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IVRS/IWRS
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?	a) Ja b) Ja c) Ja Für Patienten, die die Basisstudie abschließen und in die Studienerweiterung 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	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.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen** Full-Analysis-Set (FAS): Die FAS-Population ist die Primärpopulation für die Analyse von Wirksamkeitsdaten. Die FAS-Population besteht aus allen randomisierten Probanden, die: • mindestens eine Dosis einer verblindeten Studienmedikation erhielten • Baseline-Daten zu allen Analysen, die Baseline-Daten erfordern, haben. Die Patienten wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, der sie für die Analyse der Wirksamkeitsdaten unter Verwendung der FAS-Population zugeordnet wurden. Per Protokoll (PP)-Analyse-Set: Die PP-Population wurde als Sekundärpopulation für die Analyse der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte verwendet (Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml und < 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; und 3) Non-Compliance mit Studienmedikamenten. PRO-Analyse-Set: 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-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Baseline WPAI:GH Bewertung hatten. All Subjects as Treated (ASAT): 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. 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. **Fehlende Werte** Es wurden zwei Ansätze zur Handhabung von fehlenden Werten angewendet: Der primäre Ansatz für die Analyse des Anteils der Patienten, die HIV-1 RNA < 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-RNA-Messungen innerhalb eines bestimmten Analysefensters und 3) der Patient hatte die Messung, die dem Zieldatum des Zeitpunktes < 50 Kopien/ml am nächsten lag. Die anderen Patienten, entweder mit einer HIV-1-RNA-Messung von ≥ 50 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		< 50 Kopien/ml erreichten, betrachtet. Der zweite Ansatz, der OF-Ansatz, wurde als Sensitivitätsanalyse für den Anteil der Patienten, die zu Woche 48 HIV-1 RNA< 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. Die gleichen Ansätze wurden für die Analyse des Anteils der Patienten, die HIV-1 RNA < 40 und < 200 Kopien/ml erreichen, verwendet. **Demografie und Baseline Charakteristika** 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, 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. **Wirksamkeitsanalysen** • <u>Anteil der Patienten, die HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml, < 40 Kopien/ml und < 2000 Kopien/ml erreichen:</u> Die Anteile der Patienten, die HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml, < 40 Kopien/ml und < 200 Kopien/ml erreichten, wurden zu jedem Zeitpunkt geschätzt. Der Abbott RealTime HIV-1 Assay, der eine untere Grenze für eine zuverlässige

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Quantifizierung von 40 Kopien/ml hat, wurde verwendet, um den HIV-1 RNA-Spiegel in Blutproben zu messen, die bei jeder Visite genommen wurden. Die primäre Hypothese wurde anhand des Anteils der Patienten, die HIV-1 RNA < 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 < 40 Kopien/ml zu Woche 48 erreichen. • Veränderung ab Baseline der $CD4^+$ T-Zellzahl Die Veränderung ab Baseline der $CD4^+$ T-Zellzahl wurde zu jedem Zeitpunkt, zu dem die $CD4^+$ 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. • Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens: Für Patienten mit bestätigten HIV-1-RNA-Werten < 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 < 50 Kopien/ml erreichten und hielten, wurde TLOVR zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung zensiert. Für Patienten, die nie bestätigte HIV-1 RNA-Werte < 50 Kopien/ml (bei zwei aufeinanderfolgenden Besuchen) erreicht haben, beträgt TLOVR 0 Wochen. • Protokoll-definiertes virologisches Versagen: Patienten mit PDVF wurden identifiziert und für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. • Resistenz: Patienten mit PDVF und diejenigen, die aus irgendeinem Grund abgebrochen haben, die Blutproben mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		HIV-1 RNA > 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. • Patientenberichtet Endpunkte: Longitudinale WPAI:GH-Scores und Veränderung der WPAI:GH-Scores ab Baseline wurden zusammengefasst. **Sicherheitsanalyse:** • Neuropsychiatrische Unerwünschte Ereignisse: Die folgenden Kategorien von spezifischen neuropsychiatrischen UE wurden für die primären und sekundären Sicherheitsziele verwendet: o Schwindelgefühl o Schlafstörungen und –unterbrechungen o Veränderte Sensorik o Depressionen und Suizid/Selbstverletzungen o Psychosen und psychotische Störungen. • Veränderung ab Baseline der Nüchternlipide: 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. • Unerwünschte Ereignisse: Die folgenden klinischen und Labor-UE wurden zusammengefasst (sowohl nach SOC als auch nach PT): 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. • Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund von UE: Neben den Zählungen der Patienten, die die Studientherapie aufgrund eines UE abgebrochen haben,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde auch die Zeit bis zur Beendigung der Studie aufgrund von UE geschätzt. **Pharmakokinetische Analyse** 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 unbereinigt um Stratifikationsfaktoren) für den primären Endpunkt (sowie den Endpunkt HIV-1 RNA < 40 Kopien/ml) berechnet und innerhalb jeder Kategorie der folgenden Klassifikationsvariablen aufgetragen: • Alter (≤ Median, > Median) • Geschlecht (weiblich, männlich) • Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien/Pazifik, Afrika) • Rasse (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, indianisch oder alaskaisch, einheimisch hawaiianisch oder andere pazifische Inselbewohner, mehrfach) • Ethnizität (Hispanisch/Lateinamerikanisch, nicht Hispanisch/ Lateinamerikanisch) • Screening HIV-1 RNA (HIV-1 RNA ≤ 1000.000 Kopien/ml, HIV-1 RNA > 100.000 Kopien/ml) • Baseline HIV-1 RNA (HIV-1 RNA ≤ 100.000 Kopien/ml, HIV-1 RNA > 100.000 Kopien/ml) • Chronische Hepatitis B oder C (HBV/ HCV-infiziert, HBV/HCV-uninfiziert) • Baseline-CD4-Kategorien (≤ 50, 50-200 und > 200 Zellen/mm^3)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>DOR/3TC/TDF:</u> a) 368 b) 364 c) 364 <u>EFV/FTC/TDF:</u> a) 366 b) 364 c) 364

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 10.06.2015 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 20.03.2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend
a: nach CONSORT 2010.		
3TC: Lamivudin; ART: antiretrovirale Therapie; ASAT: all subjects as treated; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CD4: Cluster of differentiation 4; Cl-Cr: Kreatinin-Clearance; DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; ERC: Ethical Review Committees; FAS: full analysis set; FTC: Emtricitabin; HDL-C: high-densitiy 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-densitiy lipoprotein chloesterol; PDLC: 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 44: Patientenfluss in der Studie 021

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRING-1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 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
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	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
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männliche und weibliche Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. 2. Der Patient erteilt eine schriftliche Einwilligungserklärung für die Studie. 3. Der Patient ist humanes Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1)-positiv und hat eine Screening-Plasma-HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA) ≥ 1.000 Kopien/ml. 4. Der Patient hat eine CD4 Zellzahl zum Zeitpunkt des Screenings von mindestens 200 Zellen pro µl. 5. Der Patient hat keine antiretrovirale Behandlung für mindestens 10 Tage erhalten. 6. Der Patient ist antiretrovirale Therapie (ART)-naiv, definiert als ≤ 10 Tage an früherer Therapie mit einer ART. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Der Patient hat eine vorherige ART für mindestens 10 Tage erhalten. 2. Schwangerschaft bei Patientinnen. 3. Anzeichen einer primären Resistenzmutation gegen eine der antiretrovirale Substanzen. 4. Anzeichen einer aktiven CDC Kategorie C Krankheit. 5. elektrokardiographische Anomalien 6. Vorliegen einer andauernden Pankreatitis oder einer Hepatitis

Item[a]	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 Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	• Dolutegravir 10 mg • Dolutegravir 25 mg • Dolutegravir 50 mg verabreicht einmal täglich unabhängig von einer Mahlzeit • Efavirenz 600 mg einmal täglich entsprechend des Produktlabels. 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.
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	**Primäre Zielkriterien:** 1. Anteil der Patienten mit einer Viruslast der HIV-1- RNA < 50 Kopien/ml zu Woche 16 unter Verwendung des TLVOR-Algorithmus. Das primäre Zielkriterium wurde zu Woche 24, 48 und 96 erneut analysiert. **Sekundäre Zielkriterien:** 2. Zeit bis zur virologischen Ansprechen unter Verwendung des TLVOR Algorithmus 3. Abfall der HIV-1 Viruslast in den ersten beiden Wochen 4. Zeit bis zum virologischen Versagen unter Verwendung des TLVOR Algorithmus 5. Beziehung zwischen den pharmakokinetischen Parametern von Dolutegravir im Plasma und die Veränderung der HIV-1 RNA im Vergleich zu Baseline 6. Inzidenz der während der Therapie auftretenden genotypischen und phänotypischen Resistenzen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		7. Änderung der CD4 Zellzahl im Vergleich zu Baseline 8. Auftreten und Schwere von UE 9. Veränderung von Laborwerten, Auftreten von abnormalen Laborwerten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	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.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden folgende Analysen durchgeführt: • 16 Wochen • 24 Wochen • 48 Wochen • 96 Wochen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS
8b	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)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Alle 205 in Frage kommenden Patienten wurden per IVRS auf eine der vier Behandlungsgruppen randomisiert. Jedem Patienten wurde eine Zuordnungsnummer zugeordnet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IVRS
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?	Die Studie war teilweise verblindet. Die Dosis in den Dolutegravir Studienarmen war verblindet, die Zuordnung zur Studienmedikation nicht. a) Die Dosis bei Dolutegravir war verblindet, die Art der Studienmedikation nicht.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		b) Die Dosis bei Dolutegravir war verblindet, die Art der Studienmedikation nicht. c) Die Dosis bei Dolutegravir war verblindet, die Art der Studienmedikation nicht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen** ITT-E: ITT Population Safety: Safety Population **Wirksamkeitsanalyse** Anteil der Patienten mit einer Viruslast der HIV-1- RNA < 50 Kopien/ml zu Woche 16, 24, 48 und 96: Anzahl und Rate der Patienten unter Verwendung des TLVOR-Algorithmus, Zeit bis zur virologischen Ansprechen unter Verwendung des TLVOR Algorithmus Abfall der HIV-1 Viruslast in den ersten beiden Wochen bzw. zu verschieden Studienzeitpunkten Zeit bis zum virologischen Versagen unter Verwendung des TLVOR Algorithmus Inzidenz der während der Therapie auftretenden genotypischen und phänotypischen Resistenzen Änderung der CD4 im Vergleich zu Baseline **Sicherheitsanalyse** Auftreten und Schwere von UE Veränderung von Laborwerten, Auftreten von abnormalen Laborwerten **Pharmakokinetische Analyse** Beziehung zwischen den pharmakokinetischen Parametern von Dolutegravir im Plasma und die Veränderung der HIV-1 RNA im Vergleich zu Baseline
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	Dolutegravir 10 mg

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 53 b) 53 c) 51 Dolutegravir 10 mg a) 51 b) 51 c) 48 Dolutegravir 10 mg a) 51 b) 51 c) 48 Efavirenz 600mg a) 50 b) 50 c) 45
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 09. Juli 2009 Ende der teilverblindeten Phase: 12. September 2011
a: nach CONSORT 2010.		
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 45: Patientenfluss in der Studie SPRING-1

Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SINGLE

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 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
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie der Phase 3 mit einem Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Berichtete Änderungen: Aufnahme einer open-label Phase beider Behandlungsarme von Woche 96 bis Woche 144 nach Zeigen der Überlegenheit von Dolutegravir zu Woche 48
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männliche oder weibliche Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. 2. Der Patient erteilt eine schriftliche Einwilligungserklärung für die Studie. 3. Der Patient ist HIV-1-positiv und hat eine Screening-Plasma-HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA) ≥ 1.000 Kopien/ml. 4. Der Patient zeigt keine genotypische Evidenz einer viralen Resistenz zum Zeitpunkt des Screenings. 5. Der Patient ist HLA-B*5701 negativ. 6. Der Patient hat zuvor keine antiretrovirale Therapie erhalten. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Der Patient hat eine vorherige antiretrovirale Behandlung für mindestens 10 Tage erhalten. 2. Patientinnen, die schwanger sind oder stillen. 3. Der Patient hat eine moderate oder schwere hepatische Einschränkung. 4. Der Patient hat eine berechnete

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kreatinin Clearance von weniger als 50 ml pro Minute. 5. Evidenz für eine aktive Erkrankung der CDC Kategorie C 6. Hepatitis B positiv zum Zeitpunkt des Screenings oder eine absehbare Therapie gegen Hepatitis C im Laufe der Studie 7. Frühere (≤ 3 Monate) oder bestehende obere oder untere gastrointestinale Blutungen 8. Frühere oder bestehende Allergie oder Intoleranz gegenüber einer der Prüfsubstanzen, einem der Inhaltsstoffe oder der Substanzklasse 9. Bestehende oder frühere (innerhalb der letzten 5 Jahre) Malignität 10. HIV-1 Vakzinierung bis zu 90 Tage vor Screening. 11. Behandlung mit einem Immunmodulator bis zu 28 Tage vor Screening. 12. Grad 4 Labor-Anomalität 13. Virale Primärresistenz im Screening 14. Alaninaminotransferase (ALT) > 5x der Obergrenze des Normbereichs (ULN) 15. ALT ≥ 3x ULN und Bilirubin ≥ 1,5x ULN (mit > 35 % direktem Bilirubin 16. Geschätzte Kreatinin-Clearance von < 50ml/min mit der Cockroft-Gault Methode
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit Studienzentren in Australien, Belgien, Kanada, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Rumänien, Spanien, UK und USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	• Dolutegravir 50 mg plus Abacavir 600 mg und Lamivudin 300 mg jeweils einmal täglich • Efavirenz 600 mg plus Tenofovir DF 300 mg und Emtricitabin 200 mg jeweils einmal täglich
6	Zielkriterien	
6as	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	**Primäre Zielkriterien:** Anteil der Patienten mit einer Viruslast der HIV-1- RNA < 50 Kopien pro ml zu Woche 48 bzw. 96 **Sekundäre Zielkriterien:** 1. Zeit bis zum viralen Ansprechen, d.h. einer HIV-1 RNA Konzentration von < 50 Kopien pro ml 2. Änderung in der CD4+-Zellzahl im

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vergleich zu Baseline 3. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit gemessen am Auftreten und der Schwere von UE 4. Auftreten einer genotypischen und phänotypischen Resistenz gegen Dolutegravir, Efavirenz oder einer der Substanzen der jeweiligen nukleo(t)sidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Therapie 5. PRO unter Verwendung des EuroQoL five dimensions (EQ-5D) und Symptom Distress Module (SDM)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	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.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden folgende Analysen durchgeführt: • 48 Wochen • 96 Wochen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 wurde stratifiziert nach Screening Plasma HIV-1 RNA und Screening CD4 Zellzahl.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung, Stratifizierung nach Screening Plasma HIV-1 RNA (≤ 100 000 vs. > 100 000 Kopien pro ml) und der Screening CD4-Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 Zellen pro mm³).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung via IVRS. Jedem Patienten wurde per Telefon eine Zuordnungsnummer zugeordnet unter Verwendung der eigenen validierten Software RANDALL von GlaxoSmithKline.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IVRS
11	Verblindung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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?	Die Studie war doppelt verblindet. a) Ja, bis zum Studienende zur Untersuchung zu Woche 96. b) Ja, bis zum Studienende zur Untersuchung zu Woche 96. c) Ja, bis zur Analyse zu Woche 48 Nach Woche 96 offene Studiendurchführung bis Woche 144.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen** ITT: Intent to treat Population Safety: Safety Population ITT und Safety Population waren in dieser Studie identisch. PP: Per Protocol Population **Wirksamkeitsanalyse** <u>Anteile der Patienten mit HIV-1 RNA < 50 Kopien pro ml:</u> 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 > -10 % ist. ITT und Per Protocol Analyse wurden durchgeführt. Im Fall einer gezeigten Nichtunterlegenheit in der ITT und der PP Population, wurde die zusätzliche Analyse auf Überlegenheit von Dolutegravir präspezifiziert. <u>Zeit bis zum viralen Ansprechen:</u> Kaplan-Meier Kurven und generalisierter Wilcoxon Test <u>Absolute Werte und Änderung der CD4 Zellzahl im Vergleich zu Baseline:</u> Adjustierte MMRM Analysen nach den Strata Baseline HIV-1 RNA und CD4+ Zellzahl <u>Zeit bis zum virologischen Versagen:</u> Inzidenz genotypischer und phänotypischer Resistenzen, Anzahl, Raten und Listing **Sicherheitsanalyse** <u>Auftreten und Schwere von unerwünschten Ereignissen:</u> Deskriptive Darstellung der Häufigkeiten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse Änderung von Laborwerten: Absolute Werte und Änderung von Laborwerten wie Serum Kreatinin Level, Urin Albumin-Kreatinin-Quotient, ALT, Aspartataminotransferase (AST), Bilirubin und alkalischer Phosphatase (ALP) **Patient Reported Outcome** Deskriptive Darstellungen für die Änderungen der jeweiligen Scores gegenüber Baseline
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.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Dolutegravir 50 mg plus Abacavir 600 mg und Lamivudin 300 mg: a) 422 b) 414 c) 414 Efavirenz 600 mg plus Tenofovir DF 300 mg und Emtricitabin 200 mg: a) 422 b) 419 c) 419
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 01. Februar 2011 Screening letzter Patient: 13. Juni 2011 Letzter Patientenbesuch zu Woche 48: 14. Mai 2012 Studiendauer: 96 Wochen mit anschließender offenen Follow up Phase
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		
ALP: alkalische Phosphatase; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CD4: Cluster of differentiation 4; CDC: Centers for disease control and prevention; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; ITT: intention to treat; IVRS:		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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: Riobonucleic 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 46: Patientenfluss in der Studie SINGLE

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-104 (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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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 4-105 (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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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 4-106 (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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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.

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 Patientenanzahlen 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: