

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Cobicistat (Tybost<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

### **Modul 4A**

*Anwendung als pharmakokinetischer Verstärker  
(Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder  
Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer  
antiretroviralen Kombinationstherapie bei mit dem  
Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten  
Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht  
von  $\geq 35$  kg oder  $\geq 40$  kg*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>11</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	16
4.2.1 Fragestellung.....	16
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	19
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	21
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	21
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	22
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	24
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	25
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	27
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	27
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	28
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	35
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	36
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	37
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	38
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	41
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	42
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	45
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	46
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	48
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	50
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	51
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	51
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	55
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	58

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	58
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	58
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	58
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	59
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	59
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	59
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	61
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT .....	62
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	62
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	62
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	62
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	63
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	63
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	65
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	65
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	65
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	65
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	66
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	67
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	69
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	69
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zbAM .....	70
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	72
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	72
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	78
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	79
4.3.2.3.3.1	Endpunkt – weitere Untersuchungen.....	79
4.3.2.3.3.1.1	Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen)– weitere Untersuchungen .....	79
4.3.2.3.3.1.2	Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) – weitere Untersuchungen .....	82
4.3.2.3.3.1.3	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen .....	83
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	86
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	86
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	87
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	87
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	87
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	88
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	88
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	88

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	89
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	89
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	89
4.6	Referenzliste.....	94
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>98</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>102</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>104</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>105</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>147</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>159</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von COBI zur zVT bei jugendlichen Patienten.....	19
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM.....	42
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM.....	42
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zbAM.....	46
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zbAM.....	47
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zbAM.....	48
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM .....	49
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM.....	50
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit zbAM.....	50
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM.....	51
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM .....	51
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	54
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zbAM.....	54
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zbAM.....	55
Tabelle 4-15: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	57
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	57
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	59
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	60
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	60
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	60
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	61
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	63
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	63
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	64

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	64
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zbAM .....	66
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	67
Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zbAM .....	69
Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zbAM .....	70
Tabelle 4-30: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	71
Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zbAM .....	73
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	74
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche, Safety-Population) .....	74
Tabelle 4-34: Patientendisposition – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche, Safety-Population).....	75
Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	78
Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .....	79
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/ Versagen) – weitere Untersuchungen .....	79
Tabelle 4-38: Ergebnisse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen [Snapshot]) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche, FAS, Woche 48).....	81
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) – weitere Untersuchungen.....	82
Tabelle 4-40: Ergebnisse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche, FAS, Woche 48).....	83
Tabelle 4-41: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen .....	83
Tabelle 4-42: Ergebnisse zu UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche, Safety-Population, Woche 48) .....	84
Tabelle 4-43: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	88
Tabelle 4-44 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 19. Februar 2020 .....	99

Tabelle 4-45 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis heute: 19. Februar 2020 .....	100
Tabelle 4-46 (Anhang): Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 19. Februar 2020 .....	101
Tabelle 4-47 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM .....	105
Tabelle 4-48 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM.....	105
Tabelle 4-49 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS0128 .....	147
Tabelle 4-50 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> .....	160

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod) .....	33
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM .....	44
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM COBI bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren .....	45
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	55
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM .....	68
Abbildung 6: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod) .....	93
Abbildung 7: Flow-Chart der Studie GS0128 (Part A Kohorte 1).....	158

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
/co	Geboostert mit Cobicistat
/r	Geboostert mit Ritonavir
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATV	Atazanavir
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body Mass Index
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CL/F	Scheinbare orale Clearance nach Verabreichung des Medikaments (Dosis/AUC <sub>inf</sub> )
COBI	Cobicistat
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CV	Variationskoeffizient
DRV	Darunavir
eGFR (eGFR <sub>Schwartz</sub> )	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate) (eGFR nach Schwartz [Kreatinin-Clearance])
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EVG	Elvitegravir
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
INI	Integrase-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KS	Kaposi-Sarkom
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OR	Odds Ratio
PI	Protease-Inhibitor
PK	Pharmakokinetik
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
RTV	Ritonavir
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralfenamid
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cobicistat (COBI) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

COBI wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir (ATV) 300 mg einmal täglich oder Darunavir (DRV) 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie angewendet bei mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) 1 infizierten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von

- mindestens 35 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit ATV oder
- mindestens 40 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit DRV.

Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2 der Fachinformation.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im Folgenden auf den Verweis zu den weiteren zu beachtenden Abschnitten 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2 verzichtet.

In einem bereits eingereichten Nutzendossier für COBI (eingereicht am 1. April 2014, Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses [G-BA]: 18. September 2014) wurden erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion untersucht. In einer Zulassungserweiterung wurde COBI als Booster von ATV oder DRV nun auch für jugendliche Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg oder  $\geq 40$  kg mit HIV-1-Infektion zugelassen.

Die im vorliegenden Dossier interessierende und nutzenbewertungsrelevante Patientenpopulation besteht somit aus jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg oder  $\geq 40$  kg.

Die zu bewertende Intervention ist COBI (150 mg) als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV (300 mg einmal täglich) oder DRV (800 mg einmal täglich) in Kombination mit einem Backbone. Die Einnahme soll einmal täglich oral zu einer Mahlzeit erfolgen.

Im Rahmen der Erstzulassung von COBI als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind, fand am 28. August 2013 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur zVT statt. In diesem Beratungsgespräch hat der G-BA Ritonavir (RTV) als zVT für COBI festgelegt. Seit diesem Beratungsgespräch wurde kein neuer pharmakokinetischer Verstärker (Booster) für die antiretrovirale Therapie zugelassen und entsprechend der Kriterien in der Verfahrensordnung (VerfO) ist nicht davon auszugehen, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis seit dieser Festlegung der zVT verändert hat. RTV ist zugelassen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder

≥2 Jahren und umfasst damit also auch das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Da zudem die zVT aufgrund der zur Verfügung stehenden Datenlage im vorliegenden Verfahren keinen Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hat, wurde auf ein erneutes Beratungsgespräch verzichtet.

In Anlehnung an das stattgefundene Beratungsgespräch zu COBI bei Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind, und die zVT-Vergabe des G-BA, die entsprechend der Kriterien 1 bis 4 der VerFO hergeleitet wurde, wird im vorliegenden Anwendungsgebiet der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Jugendlichen (12 bis <18 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥35 kg oder ≥40 kg) von folgender zVT ausgegangen:

- RTV

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

- Morbidität
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen/Versagen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung Cluster of Differentiation 4 [CD4]-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität z. B. anhand des Short Form 36 (SF-36)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Mortalität
  - Gesamtrate UE
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - UE Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - UE von besonderem Interesse

### **Datenquellen**

Es liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu COBI bei jugendlichen Patienten mit HIV-1-Infektion vor.

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

Die Einschlusskriterien für einzuschließende Studien werden wie folgt definiert:

- Population:  
Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion, von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥35 kg oder ≥40 kg.

- Intervention:

150 mg COBI zusammen mit

- 300 mg ATV oder
- 800 mg DRV

jeweils einmal täglich zum Essen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden DRV und ATV entsprechend der Zulassungen zusammen mit COBI jeweils in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln untersucht.

- Vergleichstherapie:

100 mg RTV zusammen mit

- 300 mg ATV oder
- 800 mg DRV

jeweils einmal täglich zum Essen.

ATV und DRV sind entsprechend der Zulassungen zusammen mit niedrig dosiertem RTV jeweils in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen.

- Endpunkte: Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen/Versagen), immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl), gesundheitsbezogene Lebensqualität z. B. anhand des SF-36, UE
- Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
- Studiendauer:  $\geq 48$  Wochen
- Publikationstyp: Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht

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

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

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

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

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

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

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von COBI als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Jugendlichen mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg oder  $\geq 40$  kg vorliegen, wird formal **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*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.*

Die Zulassung von COBI als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind erfolgte am 19. September 2013 [1]. Der Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von COBI trat am 18. September 2014 in Kraft [2].

In einer Zulassungserweiterung wurde COBI nun zugelassen als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei mit HIV-1 infizierten Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von

- mindestens 35 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit ATV oder
- mindestens 40 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit DRV.

Die Zulassung erfolgte am 9. März 2020 [1].

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von COBI im Vergleich zur zVT.

### **Patientenpopulation**

Gemäß Zulassung von COBI umfasst die Patientenpopulation Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg oder  $\geq 40$  kg, deren HIV-1-Infektion mit ATV oder DRV behandelt werden kann.

Ebenso wie COBI sind auch ATV und DRV für Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg, respektive  $\geq 40$  kg zugelassen.

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist der pharmakokinetische Verstärker (Booster) COBI. Als Booster für ATV oder DRV sollte COBI in folgender Dosierung oral eingenommen werden:

- 150 mg COBI zusammen mit
  - 300 mg ATV oder
  - 800 mg DRVjeweils einmal täglich zum Essen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden DRV und ATV entsprechend der Zulassungen zusammen mit COBI jeweils in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln untersucht.

### **Vergleichstherapie**

Im Rahmen der Erstzulassung von COBI am 19. September 2013 als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind, fand am 28. August 2013 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur zVT statt. In diesem Beratungsgespräch hat der G-BA RTV als zVT für COBI festgelegt [3].

Seit diesem Beratungsgespräch wurde kein neuer pharmakokinetischer Verstärker (Booster) für die antiretrovirale Therapie zugelassen und entsprechend der Kriterien in der VerFO ist nicht davon auszugehen, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis seit dieser Festlegung der zVT verändert hat. RTV ist zugelassen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder >2 Jahren und umfasst damit also auch das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht [4, 5]. Da zudem die zVT aufgrund der zur Verfügung stehenden Datenlage im vorliegenden Verfahren keinen Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hat, wurde auf ein erneutes Beratungsgespräch verzichtet.

In Anlehnung an das stattgefundene Beratungsgespräch zu COBI bei Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind, und die zVT-Vergabe des G-BA, die entsprechend der Kriterien 1 bis 4 der VerFO hergeleitet wurde, wird im vorliegenden Anwendungsgebiet der antiretroviral

nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Jugendlichen (12 bis <18 Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg oder  $\geq 40$  kg) von folgender zVT ausgegangen:

- RTV

Obschon RTV als Protease-Inhibitor (PI) in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen ist, wird der Einsatz als PI aufgrund der hohen Toxizität und Tablettenzahl in therapeutischen Dosierungen nicht mehr empfohlen; RTV wird heute ausschließlich in subtherapeutischen Dosierungen (100 oder 200 mg ein- oder zweimal täglich) als Pharmakoenhancer von PI eingesetzt. Da heute alle verfügbaren PI einschließlich ATV und DRV explizit nur in Kombination mit niedrig dosiertem RTV als Booster zur Verbesserung der Pharmakokinetik der PI zugelassen sind, wird eine implizite Zulassung von RTV als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) angenommen. Dies wird bestätigt durch den Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu RTV: „Bei der Anwendung von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik mit anderen Proteaseinhibitoren, muss die Fachinformation des jeweiligen Proteaseinhibitors beachtet werden“ [4].

Bei dem Einsatz von niedrig dosiertem RTV als Booster hängt die Zulassung entsprechend alleinig von dem zu boosternden PI ab.

In Kombination mit ATV oder DRV wird die folgende RTV-Dosierungen empfohlen [6, 7]:

- 100 mg RTV zusammen mit
  - 300 mg ATV oder
  - 800 mg DRVjeweils einmal täglich zum Essen.

ATV und DRV sind entsprechend der Zulassungen zusammen mit niedrig dosiertem RTV jeweils in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen.

### Endpunkte

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

- Morbidität
  - Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität z. B. anhand des SF-36
- UE
  - Mortalität
  - Gesamtrate UE
  - SUE

- UE Grad 3-4
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE von besonderem Interesse

### Studientypen

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

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

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

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von COBI zur zVT bei jugendlichen Patienten

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Population	Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg oder $\geq 40$ kg mit HIV-1-Infektion	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten ohne HIV-1-Infektion</li> <li>• Erwachsene Patienten</li> <li>• Patienten &lt;12 Jahre</li> <li>• Patienten mit einem Körpergewicht von &lt;35 kg</li> </ul>	1

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Intervention	Einmal täglich 150 mg COBI In Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 mg ATV oder</li> <li>• 800 mg DRV</li> </ul> und anderen antiretroviralen Arzneimitteln	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	Einmal täglich 100 mg RTV In Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 mg ATV oder</li> <li>• 800 mg DRV</li> </ul> und anderen antiretroviralen Arzneimitteln	3	Andere Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/ Versagen)</li> <li>• Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Beispiel anhand des SF-36</li> <li>• UE</li> </ul>	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien (Beobachtungsstudien, nicht-interventionelle Studien, einarmige Studien, nicht-vergleichende Studien)	5
Studiendauer	≥48 Wochen	6	<48 Wochen	6
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Review-Artikel</li> <li>• Case Reports</li> <li>• Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts)</li> <li>• Studienregistereintrag in welchem keine Ergebnisse verfügbar sind</li> <li>• Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden</li> </ul>	7

ATV=Atazanavir, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, CONSORT=Consolidated Standards Of Reporting Trials, DRV=Darunavir, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, RTV=Ritonavir, SF-36=Short Form 36, UE=Unerwünschtes Ereignis

### 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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

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

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) COBI, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

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

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-

Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Studienregistersuche wird in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), European Union Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation [WHO]: [apps.who.int/trialsearch](http://apps.who.int/trialsearch)) durchgeführt. Es wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zbAM COBI im Vergleich mit der zVT gesucht.

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

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

Zusätzlich wird in dem Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche) identifiziert wurden, gesucht. Für diese Suchen erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgt nach Einträgen zu Studien mit dem zbAM COBI, die bereits anderweitig identifiziert wurden (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche). Für diese Suche erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

Die Ergebnisse der Suche nach RCT auf der Internetseite des G-BA werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Das Screening der Ergebnisse aus der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen bibliografischen Literaturrecherche, der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Studienregistersuche und der in Abschnitt 4.2.3.4 beschriebenen Suche auf der Internetseite des G-BA wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Dabei werden die Studien anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Im Falle von Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung der Relevanz, findet eine Diskussion zur Klärung des Ein- oder Ausschlusses statt.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

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

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

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

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials**

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V werden dabei folgende Aspekte bewertet [8]:

#### ***Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:***

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

#### ***Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:***

- Verblindung der Endpunkterheber

- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (z. B. Behandlung fehlender Werte und Drop-outs)

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

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

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

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

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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

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

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

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

Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

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

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind*

---

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

*die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

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

Relevante demografische Charakteristika zu Baseline umfassen

- Alter,
- Geschlecht,
- Gewicht und Body Mass Index (BMI) und
- Abstammung

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden, sofern verfügbar,

- Ausgangsviruslast (HIV-1-Ribonukleinsäure [RNA]-Kopien; kategorial),
- CD4-Zellzahl zu Baseline (stetig und kategorial) und
- HIV-Krankheitsstatus zu Baseline

beschrieben. Darüber hinaus werden die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Schwartz (eGFR<sub>Schwartz</sub>; Kreatinin-Clearance) zu Baseline, die Zeit seit Diagnose und die Disposition der Patienten mit Angabe der Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Studie oder der Behandlung beschrieben. Der Patientenfluss der Studien wird in je einem Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-E).

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

- Morbidität
  - Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)
- UE
  - Mortalität
  - Gesamtrate UE
  - SUE
  - UE Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - UE von besonderem Interesse

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

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

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz (MD) berechnet. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen wird – sofern keine Responderanalysen durchgeführt werden können – zur Abschätzung der klinischen Relevanz des Unterschieds zusätzlich die standardisierte MD (SMD) mittels Hedges' g berechnet. Dazu wird die Lage des Konfidenzintervalls (KI) in Bezug auf die Irrelevanzgrenze von 0,2 betrachtet [9].

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

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

Ergebnisse von nicht-vergleichenden Studien werden lediglich deskriptiv dargestellt.

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

### **Morbidität**

Grundsätzlich ist die Erhebung von klinischen Endpunkten zu Mortalität und Morbidität in klinischen Studien aufgrund der großen virologischen und immunologischen Therapieerfolge seit Einführung der hochwirksamen antiretroviralen Therapie zunehmend impraktikabel. Das Fortschreiten der Erkrankung wird durch die antiretrovirale Therapie so stark verlangsamt, dass eine unverhältnismäßig lange Beobachtungszeit in klinischen Studien nötig wäre, um klinische Endpunkte wie Morbidität und Mortalität adäquat zu erfassen. Die Ereignishäufigkeiten bei normaler Studiendauer von 48 und 96 Wochen oder selbst 144 Wochen sind nicht ausreichend. Klinische Endpunkt-Studien sind vor diesem Hintergrund kaum mehr möglich: Zum einen ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis auf einem Regime zu belassen, wenn dies gegebenenfalls durch eine Therapieumstellung verhindert werden könnte, zum anderen stellen sowohl die erforderliche Studiendauer als auch die notwendige Patientenzahl praktische Hindernisse dar. Die klare Korrelation zwischen den Surrogatparametern CD4-Zellzahl und Viruslast und den entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitäts-Endpunkten ist in klinischen Studien vielfach validiert worden [10, 11].

Entsprechend werden Zulassungsstudien im HIV-Bereich seit 1997 im Grunde ausnahmslos unter Verwendung der im Folgenden beschriebenen Surrogate durchgeführt.

### ***Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen)***

Wie auch bereits durch den G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) festgestellt, ist die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich unbestritten und der primäre Endpunkt Virologische Wirksamkeit wird in der Gesamtschau der nachfolgend aufgeführten Argumente als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ eingeschätzt [12-15]. Als Gründe für die Einschätzung des Endpunktes Viruslast als valides Surrogat stützt sich das IQWiG auf folgende Punkte:

- Arzneimittelstudien, die auf die Reduzierung der Viruslast ausgerichtet waren, führten im Behandlungsalltag zu einer dramatischen Verbesserung der Prognose für HIV-Patienten hinsichtlich Überleben und Ausbruch der Erkrankung.
- Das biologische Modell ist plausibel.
- Die Korrelation zwischen der individuellen Veränderung der Viruslast und dem Risiko für „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ ist sehr deutlich [10].
- Auch Daten auf Studienebene (Meta-Regressionen) widersprechen dieser Assoziation nicht, auch wenn eine klare Korrelation zwischen den Effekten auf das Surrogat und den Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ kaum gegeben ist. Bei diesen Studien wird der Zusammenhang wahrscheinlich durch den Einschluss vieler Nichtunterlegenheitsstudien (nahe am Nullpunkt) verwässert. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzens für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ auf Basis des Surrogats nicht quantifiziert werden.

### ***Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten: Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)***

Der von EMA und der Food and Drug Administration (FDA) empfohlene primäre Endpunkt in klinischen Studien zu antiretroviralen Produkten bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten ist der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze zu Woche 48 [16, 17]. Da die Patienten bei Einschluss in die Studie ein replizierendes Virus und damit eine nachweisbare Viruslast aufweisen, ist der virologische Endpunkt von Interesse der virologische Erfolg, sprich die Anzahl der Patienten, die durch die antiretrovirale Therapie virologisch supprimiert werden. Dabei hat die zeitliche Dynamik des Viruslastabfalls eine erhebliche Bedeutung: Leitlinien-gemäß sollte die Viruslast drei, bei hoher Ausgangsviruslast spätestens jedoch sechs Monate nach dem Beginn einer antiretroviralen Therapie unter der Nachweisgrenze sein, anderenfalls sollte eine Umstellung der Therapie in Betracht gezogen werden. Hintergrund dieser Empfehlung ist das bei viraler Replikation potentiell immer vorhandene Risiko einer Resistenzentwicklung: So lange das Virus repliziert und der Patient nicht virologisch supprimiert ist, können Resistenzen selektiert werden. Zudem zeigen Daten, dass die Dauerhaftigkeit einer Therapie mit der Dynamik des Viruslastabfalls korreliert: Je

schneller und tiefer die Viruslast abfällt, desto dauerhaft wirksamer die Therapie [18-21]. Vor diesem Hintergrund hat Virologisches Ansprechen zu Woche 48 im Grunde eine mindestens ebenso große Bedeutung wie Virologisches Ansprechen zu Woche 96.

#### *Antiretroviral vorbehandelte Patienten: Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen)*

Anders als bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten empfiehlt die FDA in klinischen Studien zu antiretroviralen Produkten bei antiretroviral vorbehandelten, virologisch supprimierten Patienten mittlerweile den Anteil der Patienten mit einer Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze zu Woche 48 als primären Endpunkt [17]. Da die Patienten bei Einschluss in die Studie bereits virologisch supprimiert (Viruslast < Nachweisgrenze) sind, wird als virologischer Endpunkt von Interesse nicht mehr der bereits bestehende virologische Erfolg, sondern das Virologische Versagen, sprich die Anzahl der Patienten, die unter der antiretroviralen Therapie die virologische Kontrolle verlieren, betrachtet. Hintergrund der Änderung der Empfehlung zum primären Endpunkt in Umstellungsstudien mit virologisch supprimierten Patienten ist die Tatsache, dass bei den meisten Patienten, die in diesen Studien nicht als virologischer Erfolg erfasst wurden, kein virologisches Versagen vorlag, sondern andere Gründe wie Therapieabbruch aufgrund von UE, Lost-to-follow-up oder Einverständnis zurückgezogen. Da in die zumeist nicht verblindeten Umstellungsstudien Patienten mit einem großen Interesse an einer Umstellung auf das neue Regime eingeschlossen werden, führt die primäre Betrachtung des virologischen Erfolgs vor diesem Hintergrund zu einem Bias.

Zusammenfassend wird dieser Einschätzung hier gefolgt und dementsprechend stellt der Endpunkt Virologisches Ansprechen (antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten), respektive Virologisches Versagen (antiretroviral vorbehandelte Patienten) ein ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ dar.

#### *Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)*

Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status; die Veränderung der CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt die immunologische Wirksamkeit unter einer antiretroviralen Therapie. Neben dem virologischen Ansprechen, erfasst durch die Viruslast, sollte auch immer die CD4-Zellzahl untersucht und bewertet werden. Dies wird auch vom G-BA so empfohlen [22]:

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

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

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

„Effects on absolute CD4+ T-cell count, and the CD4 percentage, should always be documented, as well as response (virological response and immune recovery) by baseline CD4+ cell strata.“ [16]

Marschner et al. [23] untersuchten den Zusammenhang zwischen HI-Viruslast bzw. CD4-Zellzahl und Krankheitsprogression. Dabei zeigte sich, dass ein Anstieg der CD4-Zellzahl vs. Baseline um 100 Zellen/ $\mu\text{L}$  bis Woche 24 mit einem 60% geringeren Risiko einer Krankheitsprogression verbunden ist (95%-KI: 51%-64%,  $p < 0,001$ ).

In einer Meta-Analyse von 15 Studien zeigen Hill et al. [24] einen signifikanten Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Veränderung von CD4-Zellzahl und patientenrelevanten Endpunkten wie „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“.

Die resultierende Korrelation zwischen Behandlungseffekt auf CD4-Zellzahl und klinischem Nutzen zeigt Abbildung 1: Behandlungen, die einen größeren Anstieg der CD4-Zellzahl bedingen, zeigen eine höhere Reduktion der Rate an klinischer Progression. Mit zwei Ausnahmen zeigen alle Studien eine Assoziation zwischen dem Anstieg der CD4-Zellzahl und einem klinischen Vorteil; das Ausmaß des klinischen Vorteils korrelierte mit der Höhe des Anstiegs der CD4-Zellzahl.

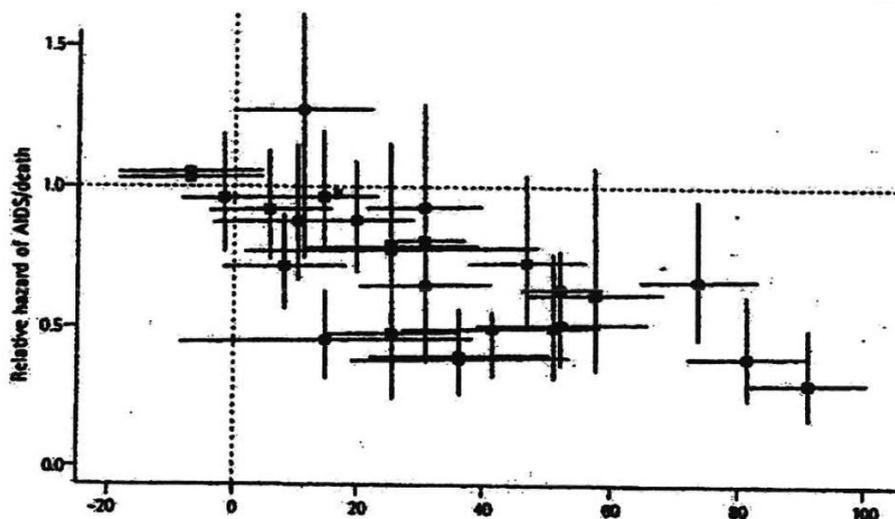


Abbildung 1: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod)

Quelle: [24]

AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, CD4=Cluster of Differentiation 4

Die CD4-Zellzahl ist ein Surrogat für den immunologischen Status, das zuverlässig die Abschätzung des individuellen Risikos, am erworbenen Immundefektsyndrom (AIDS) zu erkranken, erlaubt: Generell muss ab einer CD4-Zellzahl von  $< 200$  CD4-Zellen/ $\mu\text{L}$  mit zunehmender Dauer der Immunsuppression vermehrt mit dem Auftreten von

AIDS-definierenden Erkrankungen gerechnet werden. Damit ist die Dynamik des CD4-Zellanstiegs gerade zu Beginn einer antiretroviralen Therapie klinisch hochrelevant, da die Patienten bei schnellerem Anstieg der CD4-Zellzahl auch rascher oberhalb des potentiellen Risiko-Bereichs für die Entwicklung AIDS-definierender Erkrankungen liegen. Als wichtigster Immunmarker stellte die CD4-Zellzahl über lange Zeit in allen Leitlinien den primären Empfehlungsmarker für den Beginn einer antiretroviralen Therapie dar. Aufgrund der deutlichen Vorteile hinsichtlich des klinischen Outcomes sowie vor dem Hintergrund des „Treatment as Prevention“-Ansatzes wird mittlerweile in allen relevanten und auch den Deutsch-Österreichischen Leitlinien ein direkter Therapiebeginn unabhängig von der CD4-Zellzahl empfohlen [25, 26]. Die START-Studie zeigt die klinischen Vorteile einer frühen antiretroviralen Therapie (Therapiebeginn bei  $>500$  CD4-Zellen/ $\mu\text{L}$  im Vergleich zu einem Therapiebeginn bei 350 CD4-Zellen/ $\mu\text{L}$ ) deutlich auf und bestätigt damit zudem einmal mehr die Validität der CD4-Zellzahl als Surrogat für das klinische Outcome [27]. Die raschere Rekonstitution des Immunsystems ist somit unabhängig von der CD4-Zellzahl zu Baseline direkt patientenrelevant.

### **Unerwünschte Ereignisse**

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

- Einer der Hauptgründe für eine Umstellung der antiretroviralen Therapie sind Nebenwirkungen [28-30].
- Nebenwirkungen können die Adhärenz negativ beeinflussen [31] und bereits kurze Unterbrechungen oder Therapiephasen mit suboptimaler Adhärenz können, vor allem bei Kombinationen mit fragilem Resistenzprofil, zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgendem immunologischem Versagen [32-35], Resistenzen [36-38] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [39] führen.
- Bei der Verträglichkeit ist nicht nur der rein medizinische Aspekt von Bedeutung, sondern bei bestimmten Nebenwirkungen im gleichen Ausmaß auch der psychologische, da äußerlich sicht- oder wahrnehmbare Nebenwirkungen wie beispielsweise Hautausschläge zur unbeabsichtigten Bekanntgabe einer HIV-Infektion führen und somit direkt stigmatisierend wirken können.
- Es gibt eine ausgeprägte Assoziation zwischen Nebenwirkungen und selbstberichteter Gesundheit, Produktivität am Arbeitsplatz und die Nutzung von Ressourcen im Gesundheitsbereich [40].
- HIV-Infizierte weisen im Vergleich zur nicht-HIV-infizierten Gesamtpopulation ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf: Einen wesentlichen Einfluss hat dabei die durch HIV verursachte chronische Inflammation, die eine bedeutende Rolle in der Entstehung und Progression nicht-AIDS-assoziiierter Erkrankungen spielt [41]. Hinzu kommen neben anderen (kumulative) Effekte aus Alter und jahrelanger antiretroviraler Substanzexposition.

Entsprechend relevant ist das Verträglichkeitsprofil der eingesetzten antiretroviralen Substanzen.

Vor diesem Hintergrund reflektieren die Verträglichkeitsendpunkte die Therapie-assoziierte und krankheitsbedingte Morbidität der Patienten und sind somit unmittelbar patientenrelevant. Zudem können sie mit der Notwendigkeit einer Therapieumstellung auf ein möglicherweise komplexeres, die Adhärenz negativ beeinflussendes Regime oder mit einem Therapieabbruch einhergehen. Beides kann zu einem erhöhten Risiko für ein virologisches Versagen führen [25, 42].

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

Neben Wirksamkeitsparametern werden daher entsprechend auch folgende UE in die Nutzenbewertung eingeschlossen: Mortalität, Gesamtrate UE, SUE, UE Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie UE von besonderem Interesse.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B.  $p$ -Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

---

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

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

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

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

Da für die vorliegende Nutzenbewertung keine nutzenbewertungsrelevante Studie vorliegt, 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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

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

Da für die vorliegende Nutzenbewertung keine vergleichende Studie und somit keine relevante Vergleichsgruppe zur Untersuchung eines Therapieeffekts vorliegt, werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt und auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

---

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon 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.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

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

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

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM

<b>Studie</b>	<b>Zulassungsstudie (ja/nein)</b>	<b>Sponsor (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</b>	<b>Studiendauer ggf. Datenschnitt</b>	<b>Therapiearme</b>
Nicht zutreffend					

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

Die Angaben in der Tabelle 4-2 haben den Stand vom 19. Februar 2020. Es konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von COBI in der Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren relevant ist.

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

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

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
Nicht zutreffend	

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie*

*viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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

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

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

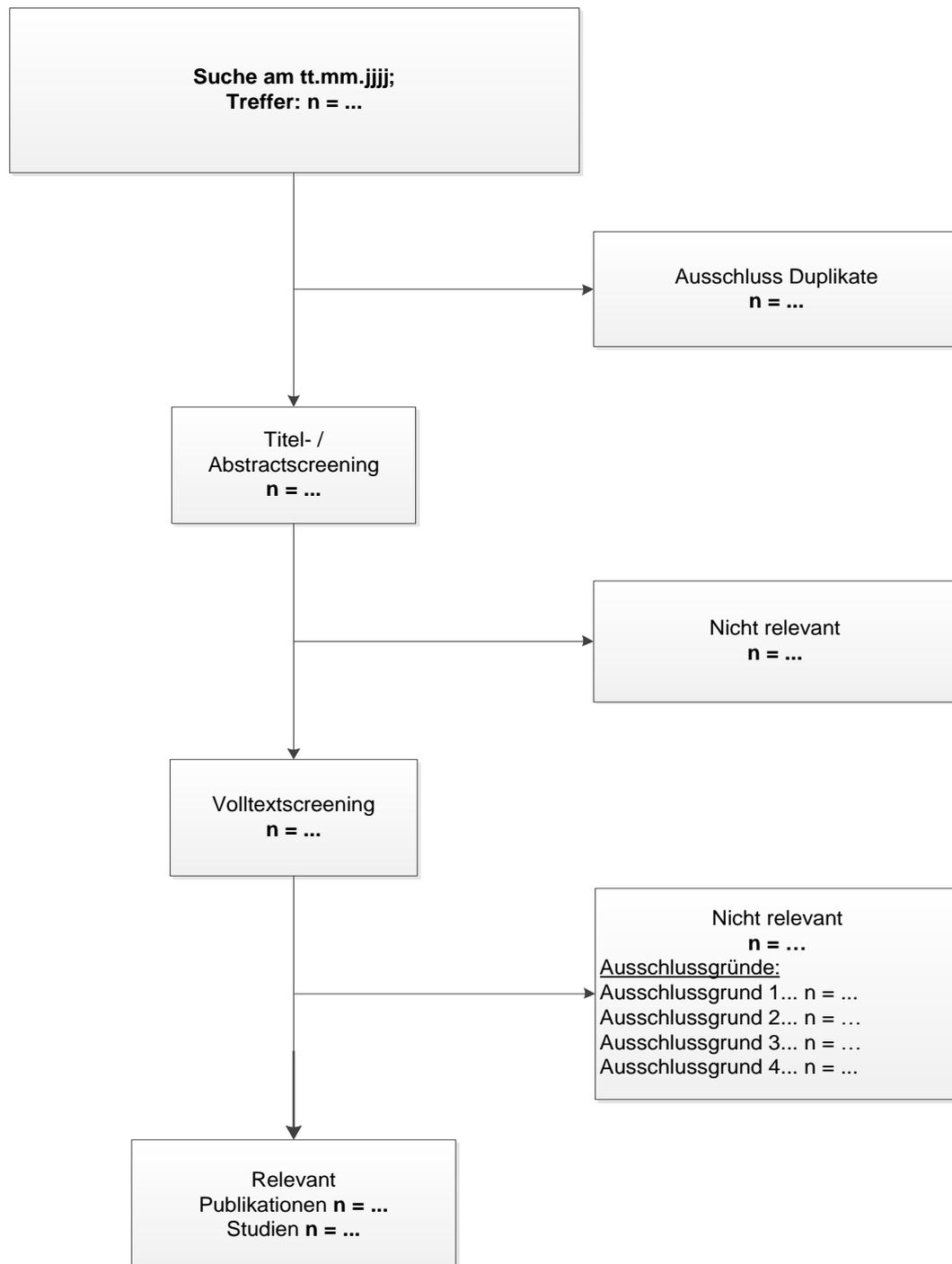


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM COBI wurde am 19. Februar 2020 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 491 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

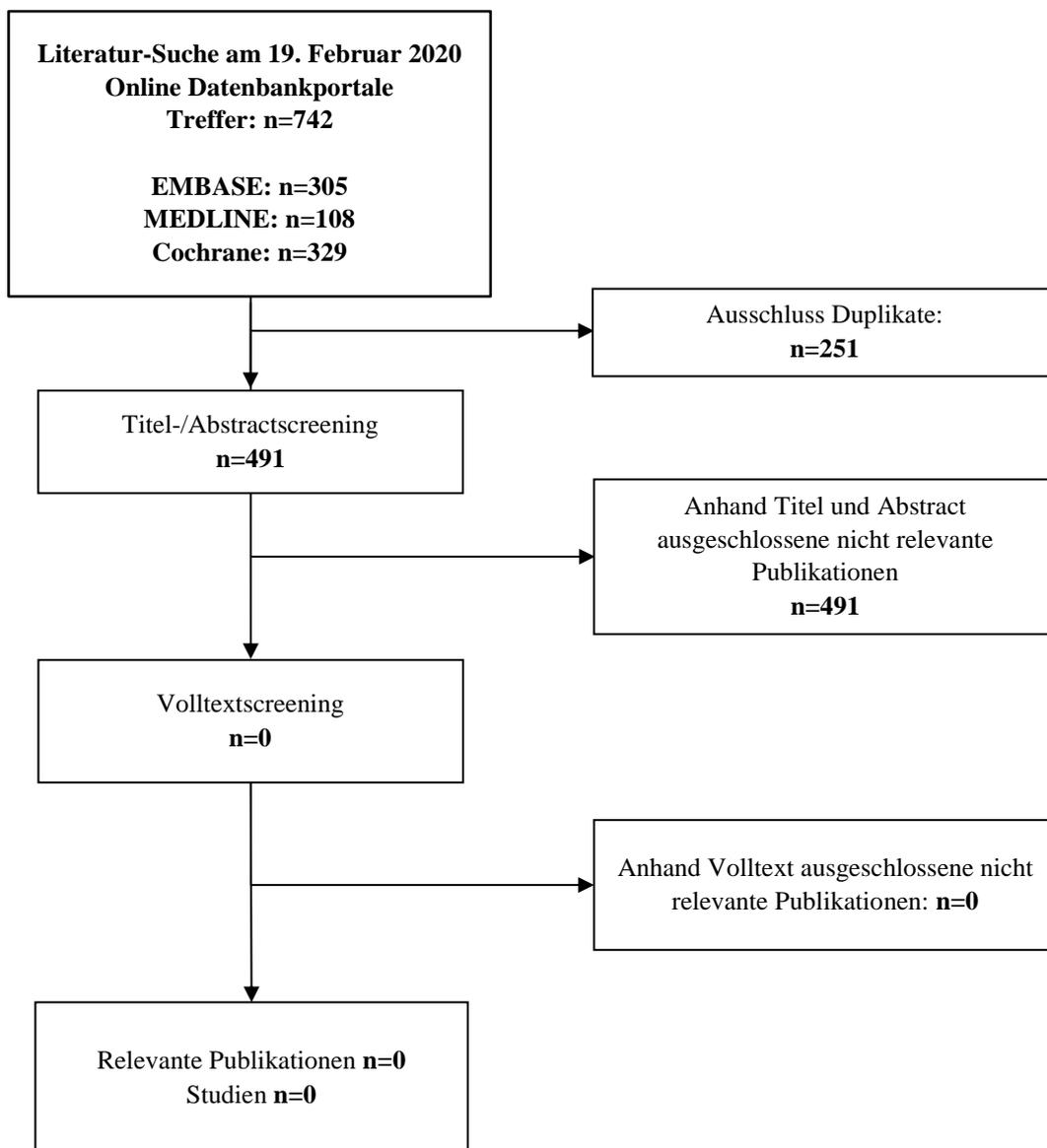


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM COBI bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren

Es konnte keine Publikation zu einer RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von COBI in der Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren relevant ist.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

*Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zbAM

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

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

Die Angaben in der Tabelle 4-4 haben den Stand vom 19. Februar 2020. In der Studienregistersuche konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von COBI in der Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren relevant ist.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zbAM

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Da keine RCT identifiziert werden konnte (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche – Stand vom 19. Februar 2020), die für die Bewertung von COBI in der Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren relevant ist, wurde die Suche auf der Internetseite des G-BA nicht durchgeführt.

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils

separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zbAM

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zbAM (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der <b>randomisierten</b> <b>Patienten</b> )	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit zbAM

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

##### 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zbAM

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

<sup>16</sup> unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-15: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
Nicht zutreffend						
Nicht zutreffend						
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
Nicht zutreffend						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
Nicht zutreffend						
Nicht zutreffend						
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
Nicht zutreffend						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

*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.

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

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

Nicht zutreffend.

### **4.3.2 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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

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

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

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

Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

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 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- 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 4-22: 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		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

**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 4-24: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

*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 4-25: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

*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.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

#### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GS-US-216-0128 Phase II/III	Ja	Ja	Laufend	48 Wochen  <u>Optionale Langzeit-Follow-Up-Phase</u> über einen Zeitraum von weiteren 5 Jahren	<u>Part A</u> ATV/co oder DRV/co  <u>Part B</u> ATV/co oder DRV/co jeweils in Kombination mit zwei NRTI
/co=Geboostert mit Cobicistat, ATV=Atazanavir, DRV=Darunavir, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-26 haben den Stand vom 19. Februar 2020.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-26 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GS-US-216-0128	Da es sich um eine unkontrollierte Studie handelt, gibt es keinen Vergleichsarm mit der zVT
zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Da die Studie GS-US-216-0128 (im Weiteren abgekürzt mit GS0128) nicht zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen wird, wird sie hier formal ausgeschlossen. Die Ergebnisse werden jedoch im Folgenden aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz dargestellt, da die Zulassung von COBI bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht  $\geq 35$  kg oder  $\geq 40$  kg auf der Studie GS0128 basiert. Unabhängig von ihrer rein methodisch fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz zeigt die Studie in der wichtigen Teilpopulation der jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von COBI; dies bestätigt auch die europäische Zulassungsbehörde mit der Erteilung der Zulassung.

#### **4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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

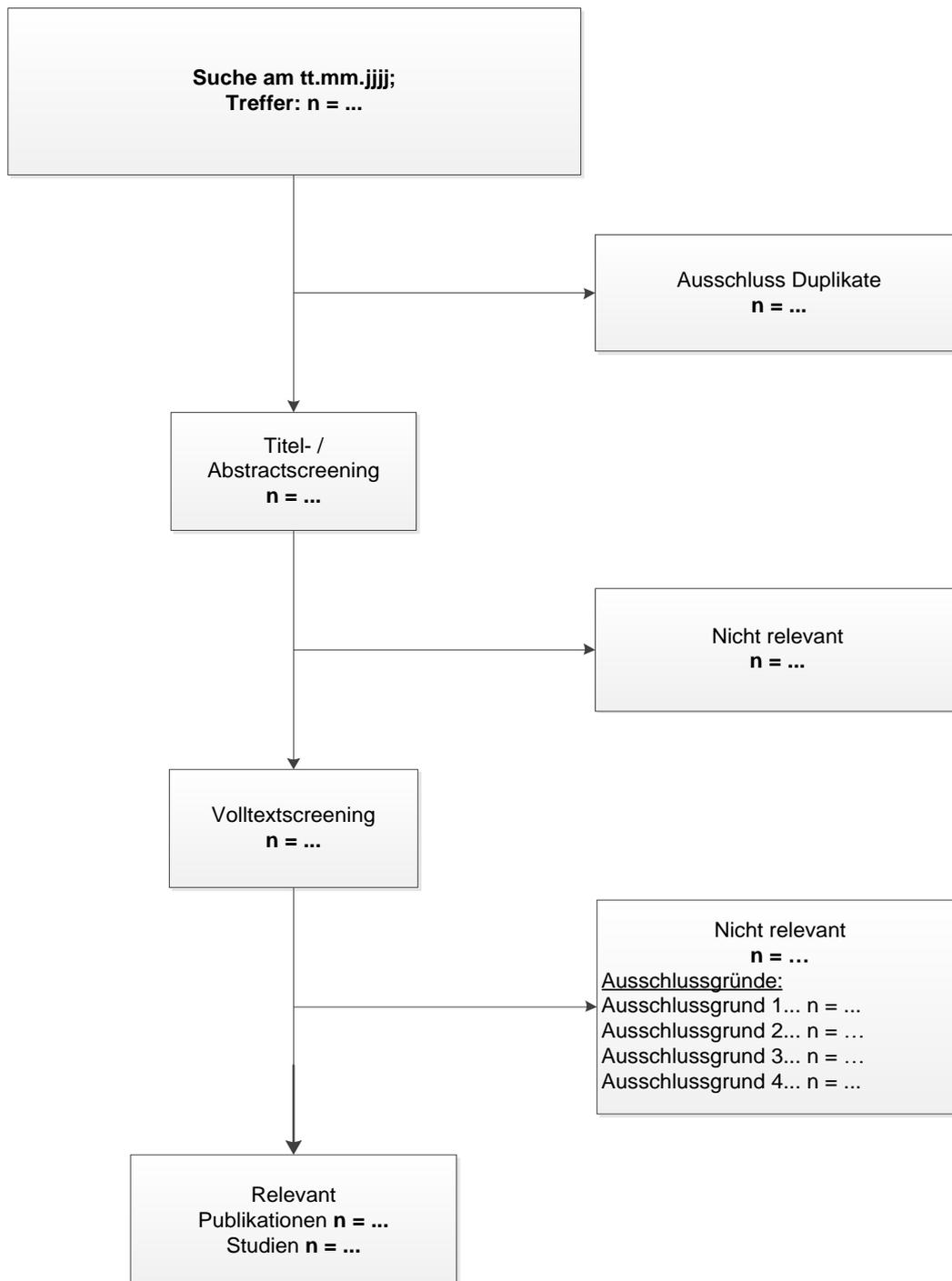


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

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

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-26) 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 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-26) und ob die Studie auch

durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss				

Da die Studie GS0128 nicht zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen wird und die Ergebnisse nur aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz dargestellt werden, wurde eine Suche auf der Internetseite des G-BA nicht durchgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) 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 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll

angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-30: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zbAM (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel</p>						

Es wurden keine Literatur- und Registersuchen auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese Studien nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind. Ebenso wurde keine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt. Da die Studie GS0128 Grundlage der Zulassung von COBI bei jugendlichen Patienten 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht  $\geq 35$  kg oder  $\geq 40$  kg ist, wird sie in den folgenden Abschnitten aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz dargestellt.

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

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

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

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

##### **4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

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

Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GS0128	Offen, einarmig, zweiteilig, multizentrisch, Phase II/III, Kohortenstudie	<u>Nutzenbewertungsrelevante Kohorte 1<sup>a</sup>:</u> Antiretroviral vorbehandelte und virologisch supprimierte HIV-1-infizierte jugendliche Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht $\geq 25$ kg <sup>b</sup>	<u>Part A (n=22)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATV/co (n=14)</li> <li>• DRV/co (n=8)</li> </ul>	<u>Screening</u> 35 Tage <u>Behandlung</u> 48 Wochen <u>Follow-Up</u> 30 Tage <u>Optionale Langzeit-Follow-Up-Phase</u> 5 Jahre	7 Studienzentren (USA: 4, Thailand: 3) 01/2014-05/2018 (Interimsbericht für Part A)	<u>Primärer Endpunkt</u> Virologische Wirksamkeit (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) <u>Sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der CD4-Zellzahl</li> <li>• UE</li> </ul>
<p>a: Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen ausschließlich Ergebnisse für Part A der nutzenbewertungsrelevanten Kohorte vor. Die Rekrutierung für Part B ist abgeschlossen, Studienergebnisse lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung jedoch noch nicht vor.</p> <p>b: Patienten im Anwendungsgebiet müssen ein Körpergewicht von <math>\geq 35</math> kg oder <math>\geq 40</math> kg aufweisen.</p> <p>/co=Geboostert mit Cobicistat, ATV=Atazanavir, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, DRV=Darunavir, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, UE=Unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	zbAM	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.
GS0128	150 mg COBI einmal täglich oral in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• 150 mg, 200 mg oder 300 mg ATV<sup>a</sup></li> <li>oder</li> <li>• 75 mg, 400 mg oder 600 mg DRV<sup>a</sup></li> </ul> und einem NRTI-Backbone	Vorbehandlung (Baseline-Regime): <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATV/r einmal täglich oral in Kombination mit einem NRTI-Backbone oder</li> <li>• DRV/r einmal täglich oral oder zweimal täglich oral in Kombination mit einem NRTI-Backbone</li> </ul>
<p>a: Die tatsächliche Dosierung ist vom Körpergewicht abhängig. /r=Geboostert mit Ritonavir, ATV=Atazanavir, COBI=Cobicistat, DRV=Darunavir, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel</p>		

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche, Safety-Population)

Studie	GS0128, Part A Kohorte 1		
	ATV/co N=14	DRV/co N=8	Gesamt N=22
<b>Alter (Jahre)</b>			
MW (SD)	14 (2,0)	14 (1,5)	14 (1,8)
Median (min.; max.)	14 (12; 17)	15 (12; 16)	14 (12; 17)
<b>Geschlecht n (%)</b>			
Männlich	10 (71,4)	4 (50,0)	14 (63,6)
Weiblich	4 (28,6)	4 (50,0)	8 (36,4)
<b>Gewicht (kg)</b>			
MW (SD)	54,6 (13,43)	55,0 (13,25)	54,8 (13,05)
Median (min.; max.)	52,7 (32,3; 81,4)	53,7 (37,2; 78,0)	52,7 (32,3; 81,4)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
MW (SD)	22,1 (3,65)	21,6 (4,46)	21,9 (3,87)
Median (min.; max.)	21,2 (k.A.)	20,9 (k.A.)	21,2 (k.A.)
<b>Abstammung n (%)</b>			
Asiatisch	8 (57,1)	0	8 (36,4)
Schwarz	2 (14,3)	3 (37,5)	5 (22,7)
Kaukasisch	4 (28,6)	3 (37,5)	7 (31,8)
Andere	0	2 (25,0)	2 (9,1)
<b>HIV-1-RNA Kategorien n (%)</b>			
<50 Kopien/mL	13 (92,9)	8 (100,0)	21 (95,5)
≥50 Kopien/mL	1 (7,1)	0	1 (4,5)

Studie	GS0128, Part A Kohorte 1		
	ATV/co N=14	DRV/co N=8	Gesamt N=22
<b>CD4-Zellzahl (Zellen/<math>\mu</math>L)</b>			
MW (SD)	796 (308,5)	1327 (679,3)	989 (530,1)
Median (min.; max.)	770 (486; 1765)	1069 (658; 2416)	799 (486; 2416)
<b>CD4-Zellzahl Kategorien n (%)</b>			
$\geq 350$ Zellen/ $\mu$ L - <500 Zellen/ $\mu$ L	1 (7,1)	0	1 (4,5)
$\geq 500$ Zellen/ $\mu$ L	13 (92,9)	8 (100,0)	21 (95,5)
<b>HIV-Krankheitsstatus n (%)</b>			
Asymptomatisch	11 (78,6)	8 (100,0)	19 (86,4)
Symptomatische HIV-Infektion	1 (7,1)	0	1 (4,5)
AIDS	2 (14,3)	0	2 (9,1)
<b>eGFR<sub>Schwartz</sub> (mL/min)</b>			
MW (SD)	170,8 (28,29)	146,0 (23,14)	161,8 (28,69)
Median (min.; max.)	166,8 (120,5; 210,0)	150,2 (107,6; 177,7)	160,3 (107,6; 210,0)
<b>Zeit seit Diagnose (Jahre)</b>			
MW (SD)	13,1 (2,51)	14,1 (1,46)	13,5 (2,20)
Median (min.; max.)	12,5 (9,0; 17,0)	14,5 (12,0; 16,0)	14,0 (9,0; 17,0)
/co=Gebostert mit Cobicistat, AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, ATV=Atazanavir, BMI=Body Mass Index, CD4=Cluster of Differentiation 4, DRV=Darunavir, eGFR <sub>Schwartz</sub> =Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Schwartz (Kreatinin-Clearance), HIV=Humanes Immundefizienzvirus, k.A.=Keine Angabe, MW=Mittelwert, RNA=Ribonukleinsäure, SD=Standardabweichung			

Tabelle 4-34: Patientendisposition – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche, Safety-Population)

Studie	GS0128, Part A Kohorte 1		
	ATV/co N=14	DRV/co N=8	Gesamt N=22
Vorzeitiger Studien- und Behandlungsabbruch	7 (50,0)	5 (62,5)	12 (54,5)
Bis Datenschnitt noch in der Studie und in Behandlung	7 (50,0)	3 (37,5)	10 (45,5)

Studie	GS0128, Part A Kohorte 1		
	ATV/co N=14	DRV/co N=8	Gesamt N=22
<b>Gründe für einen vorzeitigen Behandlungsabbruch</b>			
UE	0	2 (25,0)	2 (9,1)
Schwangerschaft	1 (7,1)	0	1 (4,5)
Prüfarzt-Entscheidung	1 (7,1)	0	1 (4,5)
Non-Compliance mit Behandlung	2 (14,3)	0	2 (9,1)
Einverständnis zurückgezogen	3 (21,4)	3 (37,5)	6 (27,3)
<b>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch</b>			
UE	0	1 (12,5)	1 (4,5)
Schwangerschaft	1 (7,1)	0	1 (4,5)
Prüfarzt-Entscheidung	1 (7,1)	1 (12,5)	2 (9,1)
Non-Compliance mit Behandlung	2 (14,3)	0	2 (9,1)
Einverständnis zurückgezogen	3 (21,4)	3 (37,5)	6 (27,3)
/co=Geboostert mit Cobicistat, ATV=Atazanavir, DRV=Darunavir, UE=Unerwünschtes Ereignis			

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

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

### **Studiendesign**

Die Studie GS0128 ist eine laufende, offene, einarmige, zweiteilige, multizentrische Phase II/III-Studie zur Bewertung der PK, Sicherheit und Wirksamkeit von ATV geboostert mit COBI (/co) und DRV/co in Kombination mit einem Backbone in HIV-1-infizierten, antiretroviral vorbehandelten und virologisch supprimierten pädiatrischen und jugendlichen Patienten.

In die Studie GS0128 wurden Patienten im Alter zwischen drei Monaten und <18 Jahren mit HIV-1-Infektion in vier Kohorten eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich Kohorte 1 relevant, die jugendliche Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 25$  kg einschließt. Die Rekrutierung in die Studie erfolgt sequentiell, sodass die Studie in zwei Teilen (Part A und Part B) durchgeführt wird. Zum momentanen Zeitpunkt liegen Ergebnisse aus Part A zum Datenschnitt vom 1. Juni 2018 vor. Grundsätzlich sind die Ergebnisse der Studie aufgrund des Studiendesigns für die Ableitung

eines Zusatznutzens nicht geeignet und werden daher nur aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit berichtet.

Nach einer 35-tägigen Screening-Phase werden die Patienten für mindestens 48 Wochen mit einem der folgenden Behandlungsregime behandelt:

- 150 mg COBI, ATV in körpergewichtsabhängiger Dosierung und ein Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI)-Backbone oder
- 150 mg COBI, DRV in körpergewichtsabhängiger Dosierung und ein NRTI-Backbone

Nach der Behandlungsphase erhalten die Patienten die Möglichkeit an einem Langzeit-Follow-Up von fünf Jahren teilzunehmen. Anderenfalls treten die Patienten in eine 30-tägige Follow-Up-Phase ein.

### **Studienpopulation**

Einzuschließende Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings eine HIV-1-RNA-Viruslast <50 Kopien/mL aufweisen. Weitere wichtige Einschlusskriterien waren eine stabile antiretrovirale Therapie, bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit ATV oder DRV jeweils geboostert mit RTV (/r) für mindestens drei Monate vor Screening sowie adäquate hämatologische und hepatische Funktionen.

Wichtige Ausschlusskriterien waren z. B. CD4-Zellzahl <200 Zellen/ $\mu$ L zum Zeitpunkt des Screenings, Schwangerschaft oder die Diagnose eines neuen AIDS-definierenden Ereignisses innerhalb von 30 Tagen vor Screening.

Insgesamt wurden 22 Patienten in die relevante Kohorte 1 der Studie rekrutiert, wovon 14 Patienten einer Behandlung mit ATV/co und 8 Patienten einer Behandlung mit DRV/co zugewiesen wurden. Die Patienten waren zu Baseline im Mittel 14 Jahre alt. Entsprechend der höheren Prävalenz der HIV-1-Infektion unter Männern in Europa und den USA wurden mehr männliche Patienten (64%) als weibliche Patienten in die Studie eingeschlossen. Im Mittel wiesen die Patienten zu Baseline ein Gewicht von 55 kg und einen BMI von 22 kg/m<sup>2</sup> auf. Es wurden Patienten asiatischer (36%) und kaukasischer (32%) Herkunft sowie schwarze Patienten (23%) und Patienten anderer Herkunft (9%) eingeschlossen. Zu Baseline lag die mittlere HIV-1-RNA bei nahezu allen Patienten (96%) bei <50 Kopien/mL. Die mittlere CD4-Zellzahl betrug zu Baseline 989 Zellen/ $\mu$ L, wobei 96% der Patienten eine CD4-Zellzahl  $\geq$ 500 Zellen/ $\mu$ L aufwiesen. Der Großteil der Patienten wies zu Baseline einen asymptomatischen Krankheitsstatus (86%) auf. Eine symptomatische HIV-Infektion lag zu Baseline bei einem Patienten vor; 9% der Patienten hatten AIDS. Die eGFR<sub>Schwartz</sub> betrug zu Baseline im Mittel 162 mL/min. Zu Baseline lag die Krankheitsdiagnose im Mittel 14 Jahre zurück.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts haben 12 Patienten (55%) die Studie sowie die Behandlung vorzeitig abgebrochen. Weiterhin in der Studie und unter Behandlung sind demzufolge 10 Patienten (45%). Hauptgrund sowohl für einen vorzeitigen Behandlungs- sowie auch für einen vorzeitigen Studienabbruch war Einverständnis zurückgezogen (jeweils 6 Patienten).

Es werden die Ergebnisse zum Datenschnitt zu Woche 48 dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt haben alle Patienten die Woche 48-Visite abgeschlossen oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die vorgelegte Studie GS0128 nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, wird auf deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag nicht eingegangen.

#### 4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GS0128	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich um eine nicht-vergleichende Studie handelt, sind eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, eine Verdeckung der Gruppenzuteilung und eine Verblindung hier nicht zutreffend. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Da die Studie GS0128 eine unkontrollierte Studie ist, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingeschätzt.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/ Versagen)	Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)	UE
GS0128	Ja	Ja	Ja
CD4=Cluster of Differentiation 4, UE=Unerwünschtes Ereignis			

#### 4.3.2.3.3.1 Endpunkt – weitere Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1.1 Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen)– weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/ Versagen) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GS0128	<p>Virologische Wirksamkeit wurde mittels Snapshot-Algorithmus bewertet. Die Patienten wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt:</p> <p><u>Virologisches Ansprechen</u> Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/mL im Analysefenster, während sie sich in Behandlung befanden</p> <p><u>Virologisches Versagen</u> Anteil an Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <math>\geq 50</math> Kopien/mL, oder</li> <li>• fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster <ul style="list-style-type: none"> <li>– aufgrund fehlender Wirksamkeit oder</li> <li>– aufgrund von UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <math>\geq 50</math> Kopien/mL oder</li> <li>– aus jeglichen anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <math>\geq 50</math> Kopien/mL</li> </ul> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Keine Daten im Analysefenster</u></p> <p>Anteil an Patienten, die aus einem der folgenden Gründe keine Messwerte der HIV-1-RNA im Analysefenster aufwiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapieabbruch aus anderen Gründen als fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie &lt;50 Kopien/mL</li> <li>• unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster</li> </ul>
HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RNA=Ribonukleinsäure, UE=Unerwünschtes Ereignis	

In der Studie GS0128 wurde zur Bewertung der Wirksamkeit Virologisches Ansprechen als primärer Endpunkt definiert. Die Einstufung der Patienten erfolgte mittels FDA Snapshot-Algorithmus als primärer Analyse-Algorithmus. Das betrachtete Analysefenster zu Woche 48 wurde definiert als der Zeitraum von Tag 309 bis inklusive Tag 378.

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

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

Als virologische Versager wurden Patienten wie folgt definiert,

- letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie  $\geq 50$  Kopien/mL, oder
- fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster
  - aufgrund fehlender Wirksamkeit oder
  - aufgrund von UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie  $\geq 50$  Kopien/mL oder
  - aus jeglichen anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie  $\geq 50$  Kopien/mL

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

- Therapieabbruch aus anderen Gründen als fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <50 Kopien/mL
- unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster

Das interessierende Kriterium in der vorliegenden Nutzenbewertung ist das Virologische Ansprechen. Ergänzend wird das Virologische Versagen dargestellt.

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

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

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

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen [Snapshot]) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche, FAS, Woche 48)

Studie GS0128, Part A Kohorte 1	ATV/co N=14	DRV/co N=8	Gesamt N=22
	n (%)	n (%)	n (%)
Virologisches Ansprechen (<50 Kopien/mL)	13 (92,9)	6 (75,0)	19 (86,4)
Virologisches Versagen (≥50 Kopien/mL)	1 (7,1)	0	1 (4,5)

/co=Geboostert mit Cobicistat, ATV=Atazanavir, DRV=Darunavir

In Studie GS0128, Part A Kohorte 1 erreichten zu Woche 48 insgesamt 86% der Patienten ein virologisches Ansprechen. Lediglich ein Patient wies ein virologisches Versagen auf.

#### 4.3.2.3.3.1.2 Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GS0128	Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline
CD4=Cluster of Differentiation 4	

Der Endpunkt ist operationalisiert als mittlere Veränderung der Anzahl der CD4-Zellen/ $\mu$ L zwischen Baseline und Woche 48. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

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

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

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

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche, FAS, Woche 48)

Studie	ATV/co				DRV/co				Gesamt			
	Baseline		Veränderung		Baseline		Veränderung		Baseline		Veränderung	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)
GS0128, Part A Kohorte 1	14	796 (308,5)	14	-30 (331,1)	8	1.327 (679,3)	6	-411 (558,8)	22	989 (530,1)	20	-144 (435,1)

/co=Geboostert mit Cobicistat, ATV=Atazanavir, DRV=Darunavir, MW=Mittelwertdifferenz, SD=Standardabweichung

In Studie GS0128, Part A Kohorte 1 fiel die CD4-Zellzahl der Patienten nach 48 Wochen im Mittel um 144 Zellen/ $\mu$ L ab.

#### 4.3.2.3.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GS0128	<p>Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis +30 Tage. Folgende Ereignisse waren von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Gesamtrate UE</li> <li>• SUE</li> <li>• UE Grad 3-4</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE</li> <li>• UE von besonderem Interesse: UE, die bei mindestens zwei Patienten im ATV/co- oder DRV/co-Arm aufgetreten sind</li> </ul>

/co=Geboostert mit Cobicistat, ATV=Atazanavir, DRV=Darunavir, SUE=Schwerwiegendes unerwünschte Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis

UE wurden in der Studie GS0128 mittels standardisierter MedDRA-Kodierung (Version 21.1) erfasst. Relevant ist jeweils der Anteil an Patienten, die mindestens ein Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis +30 Tage aufwiesen.

Es werden die folgenden UE dargestellt:

- Mortalität

- Gesamtrate UE
- SUE
- UE Grad 3-4
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE von besonderem Interesse: UE, die bei mindestens zwei Patienten im ATV/co- oder DRV/co-Arm aufgetreten sind

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

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

Es konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden. Alle Endpunkte wurden präspezifiziert. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht gefunden werden. Das Verzerrungspotenzial wird hier, aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, als hoch eingeschätzt.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse zu UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche, Safety-Population, Woche 48)

Studie GS0128, Part A Kohorte 1	ATV/co N=14	DRV/co N=8	Gesamt N=22
	n (%)	n (%)	n (%)
Mortalität	0	0	0
Gesamtrate UE	13 (92,9)	8 (100,0)	21 (95,5)
SUE	3 (21,4)	2 (25,0)	5 (22,7)
UE Grad 3-4	2 (14,3)	1 (12,5)	3 (13,6)
Therapieabbrüche aufgrund von UE	0	2 (25,0)	2 (9,1)
UE, die bei mindestens zwei Patienten im ATV/co- oder DRV/co-Arm aufgetreten sind			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	10 (71,4)	5 (62,5)	15 (68,2)
Infektion der oberen Atemwege (PT)	7 (50,0)	5 (62,5)	12 (54,5)
Pharyngitis (PT)	2 (14,3)	2 (25,0)	4 (18,2)

Studie GS0128, Part A Kohorte 1	ATV/co N=14	DRV/co N=8	Gesamt N=22
	n (%)	n (%)	n (%)
Bronchitis (PT)	2 (14,3)	0	2 (9,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	6 (42,9)	5 (62,5)	11 (50,0)
Husten (PT)	3 (21,4)	2 (25,0)	5 (22,7)
Nasenverstopfung (PT)	3 (21,4)	2 (25,0)	5 (22,7)
Schmerzen im Oropharynx (PT)	1 (7,1)	2 (25,0)	3 (13,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	3 (21,4)	3 (37,5)	6 (27,3)
Myalgie (PT)	2 (14,3)	2 (25,0)	4 (18,2)
Arthralgie (PT)	2 (14,3)	0	2 (9,1)
Rückenschmerzen (PT)	0	2 (25,0)	2 (9,1)
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	4 (28,6)	5 (62,5)	9 (40,9)
Erbrechen (PT)	2 (14,3)	2 (25,0)	4 (18,2)
Abdominalschmerz (PT)	1 (7,1)	2 (25,0)	3 (13,6)
Übelkeit (PT)	0	2 (25,0)	2 (9,1)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	1 (7,1)	3 (37,5)	4 (18,2)
Kopfschmerz (PT)	1 (7,1)	2 (25,0)	3 (13,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	5 (35,7)	3 (37,5)	8 (36,4)
Hautabschürfung (PT)	2 (14,3)	1 (12,5)	3 (13,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	2 (14,3)	2 (25,0)	4 (18,2)
Akne (PT)	2 (14,3)	0	2 (9,1)
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	3 (21,4)	0	3 (13,6)
Hyperbilirubinämie (PT)	2 (14,3)	0	2 (9,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	1 (7,1)	2 (25,0)	3 (13,6)
Hyperlipidämie (PT)	0	2 (25,0)	2 (9,1)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	1 (7,1)	3 (37,5)	4 (18,2)

Studie GS0128, Part A Kohorte 1	ATV/co N=14	DRV/co N=8	Gesamt N=22
	n (%)	n (%)	n (%)
Post-traumatisches Stresssyndrom (PT)	0	2 (25,0)	2 (9,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	2 (14,3)	1 (12,5)	3 (13,6)
Proteinurie (PT)	2 (14,3)	0	2 (9,1)
Untersuchungen (SOC)	1 (7,1)	4 (50,0)	5 (22,7)
Gewicht erhöht (PT)	0	2 (25,0)	2 (9,1)

/co=Geboostert mit Cobicistat, ATV=Atazanavir, DRV=Darunavir, PT=Preferred Term, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis

In Studie GS0128, Part A Kohorte 1 verstarb kein Patient. Es zeigte sich bis zum Datenschnitt bei nahezu allen Patienten (96%) mindestens ein UE. Mindestens ein SUE trat bei 23% der Patienten auf und mindestens ein UE Grad 3-4 trat bei 14% der Patienten auf. Die Therapie brachen 9% der Patienten aufgrund von UE ab. Häufigste UE waren Infektion der oberen Atemwege (Preferred Term [PT]), Husten (PT) und Nasenverstopfung (PT).

#### 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

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

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

**Studien aus Abschnitt 4.3.2.3 (Die folgende Studie wird nur aus Vollständigkeitsgründen dargestellt und nicht für die Nutzenableitung berücksichtigt)**

##### GS-US-216-0128

A Phase 2/3, Multicenter, Open-label, Multicohort, Two-Part Study Evaluating Pharmacokinetics (PK), Safety, and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir (ATV/co) or Cobicistat-boosted Darunavir (DRV/co), Administered with a Background Regimen (BR) in HIV-1 Infected, Treatment-Experienced, Virologically Suppressed Pediatric Subjects

Quellen:

- Studienbericht [43]

#### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

In der Studie GS0128, Part A Kohorte 1 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von COBI als Booster von ATV oder DRV im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei antiretroviral vorbehandelten und virologisch supprimierten Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren untersucht. Die vorgelegte Studie ist eine einarmige, offene Studie, die unabhängig von ihrer methodisch fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von COBI in einer wichtigen Teilpopulation zeigt, das zu einer Zulassung durch die EMA geführt hat. Die Studie GS0128 wurde aufgrund ihrer Relevanz hier präsentiert. Da sie jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen wird, wird auf die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verzichtet.

##### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von COBI als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Jugendlichen mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg oder  $\geq 40$  kg vorliegen, wird formal **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

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

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

Tabelle 4-43: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht zutreffend	

#### **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Für jugendliche Patienten liegen keine vergleichenden Studien vor. Aus diesem Grund wird die zu dieser Population vorliegende Zulassungsstudie dargestellt, jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Grundsätzlich ist die Erhebung von klinischen Endpunkten zu Mortalität und Morbidität in klinischen Studien aufgrund der großen virologischen und immunologischen Therapieerfolge seit Einführung der hochwirksamen antiretroviralen Therapie zunehmend impraktikabel. Das Fortschreiten der Erkrankung wird durch die antiretrovirale Therapie so stark verlangsamt, dass eine unverhältnismäßig lange Beobachtungszeit in klinischen Studien nötig wäre, um klinische Endpunkte wie Morbidität und Mortalität adäquat zu erfassen. Die Ereignishäufigkeiten bei normaler Studiendauer von 48 und 96 Wochen oder selbst 144 Wochen sind nicht ausreichend. Klinische Endpunkt-Studien sind vor diesem Hintergrund kaum mehr möglich: Zum einen ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis auf einem Regime zu belassen, wenn dies gegebenenfalls durch eine Therapieumstellung verhindert werden könnte, zum anderen stellen sowohl die erforderliche Studiendauer als auch die notwendige Patientenzahl praktische Hindernisse dar. Die klare Korrelation zwischen den Surrogatparametern CD4-Zellzahl und Viruslast und den entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitäts-Endpunkten ist in klinischen Studien vielfach validiert worden [10, 11].

---

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Entsprechend werden Zulassungsstudien im HIV-Bereich seit 1997 im Grunde ausnahmslos unter Verwendung der im Folgenden beschriebenen Surrogate durchgeführt.

### **Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen)**

Wie auch bereits durch den G-BA und das IQWiG festgestellt, ist die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich unbestritten und der primäre Endpunkt Virologische Wirksamkeit wird in der Gesamtschau der nachfolgend aufgeführten Argumente als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ eingeschätzt [12-15]. Als Gründe für die Einschätzung des Endpunktes Viruslast als valides Surrogat stützt sich das IQWiG auf folgende Punkte:

- Arzneimittelstudien, die auf die Reduzierung der Viruslast ausgerichtet waren, führten im Behandlungsalltag zu einer dramatischen Verbesserung der Prognose für HIV-Patienten hinsichtlich Überleben und Ausbruch der Erkrankung.
- Das biologische Modell ist plausibel.
- Die Korrelation zwischen der individuellen Veränderung der Viruslast und dem Risiko für „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ ist sehr deutlich [10].
- Auch Daten auf Studienebene (Meta-Regressionen) widersprechen dieser Assoziation nicht, auch wenn eine klare Korrelation zwischen den Effekten auf das Surrogat und den Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ kaum gegeben ist. Bei diesen Studien wird der Zusammenhang wahrscheinlich durch den Einschluss vieler Nichtunterlegenheitsstudien (nahe am Nullpunkt) verwässert. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzens für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ auf Basis des Surrogats nicht quantifiziert werden.

### ***Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten: Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)***

Der von EMA und FDA empfohlene primäre Endpunkt in klinischen Studien zu antiretroviralen Produkten bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten ist der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze zu Woche 48 [16, 17]. Da die Patienten bei Einschluss in die Studie ein replizierendes Virus und damit eine nachweisbare Viruslast aufweisen, ist der virologische Endpunkt von Interesse der virologische Erfolg, sprich die Anzahl der Patienten, die durch die antiretrovirale Therapie virologisch supprimiert werden. Dabei hat die zeitliche Dynamik des Viruslastabfalls eine erhebliche Bedeutung: Leitlinien-gemäß sollte die Viruslast drei, bei hoher Ausgangsviruslast spätestens jedoch sechs Monate nach dem Beginn einer antiretroviralen Therapie unter der Nachweisgrenze sein, anderenfalls sollte eine Umstellung der Therapie in Betracht gezogen werden. Hintergrund dieser Empfehlung ist das bei viraler Replikation potentiell immer vorhandene Risiko einer Resistenzentwicklung: So lange das Virus repliziert und der Patient nicht virologisch supprimiert ist, können Resistenzen selektiert werden. Zudem zeigen Daten, dass die Dauerhaftigkeit einer Therapie mit der Dynamik des Viruslastabfalls korreliert: Je schneller und tiefer die Viruslast abfällt, desto dauerhaft wirksamer die Therapie [18-21]. Vor diesem Hintergrund hat Virologisches Ansprechen zu

Woche 48 im Grunde eine mindestens ebenso große Bedeutung wie Virologisches Ansprechen zu Woche 96.

### ***Antiretroviral vorbehandelte Patienten: Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen)***

Anders als bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten empfiehlt die FDA in klinischen Studien zu antiretroviralen Produkten bei antiretroviral vorbehandelten, virologisch supprimierten Patienten mittlerweile den Anteil der Patienten mit einer Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze zu Woche 48 als primären Endpunkt [17]. Da die Patienten bei Einschluss in die Studie bereits virologisch supprimiert (Viruslast < Nachweisgrenze) sind, wird als virologischer Endpunkt von Interesse nicht mehr der bereits bestehende virologische Erfolg, sondern das Virologische Versagen, sprich die Anzahl der Patienten, die unter der antiretroviralen Therapie die virologische Kontrolle verlieren, betrachtet. Hintergrund der Änderung der Empfehlung zum primären Endpunkt in Umstellungsstudien mit virologisch supprimierten Patienten ist die Tatsache, dass bei den meisten Patienten, die in diesen Studien nicht als virologischer Erfolg erfasst wurden, kein virologisches Versagen vorlag, sondern andere Gründe wie Therapieabbruch aufgrund von UE, Lost-to-follow-up oder Einverständnis zurückgezogen. Da in die zumeist nicht verblindeten Umstellungsstudien Patienten mit einem großen Interesse an einer Umstellung auf das neue Regime eingeschlossen werden, führt die primäre Betrachtung des virologischen Erfolgs vor diesem Hintergrund zu einem Bias.

Zusammenfassend wird dieser Einschätzung hier gefolgt und dementsprechend stellt der Endpunkt Virologisches Ansprechen (antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten), respektive Virologisches Versagen (antiretroviral vorbehandelte Patienten) ein ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ dar.

### **Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)**

Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status; die Veränderung der CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt die Immunologische Wirksamkeit unter einer antiretroviralen Therapie. Neben dem virologischen Ansprechen, erfasst durch die Viruslast, sollte auch immer die CD4-Zellzahl untersucht und bewertet werden. Dies wird auch vom G-BA so empfohlen [22]:

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

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

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

„Effects on absolute CD4+ T-cell count, and the CD4 percentage, should always be documented, as well as response (virological response and immune recovery) by baseline CD4+ cell strata.“ [16]

Marschner et al. untersuchten [23] den Zusammenhang zwischen HI-Viruslast bzw. CD4-Zellzahl und Krankheitsprogression. Dabei zeigte sich, dass ein Anstieg der CD4-Zellzahl vs. Baseline um 100 Zellen/ $\mu$ L bis Woche 24 mit einem 60% geringeren Risiko einer Krankheitsprogression verbunden ist (95%-KI: 51%-64%,  $p < 0,001$ ).

In einer Meta-Analyse von 15 Studien zeigen Hill et al. [24] einen signifikanten Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Veränderung von CD4-Zellzahl und patientenrelevanten Endpunkten wie „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“.

Die resultierende Korrelation zwischen Behandlungseffekt auf CD4-Zellzahl und klinischem Nutzen zeigt Abbildung 6: Behandlungen, die einen größeren Anstieg der CD4-Zellzahl bedingen, zeigen eine höhere Reduktion der Rate an klinischer Progression. Mit zwei Ausnahmen zeigen alle Studien eine Assoziation zwischen dem Anstieg der CD4-Zellzahl und einem klinischen Vorteil; das Ausmaß des klinischen Vorteils korrelierte mit der Höhe des Anstiegs der CD4-Zellzahl.

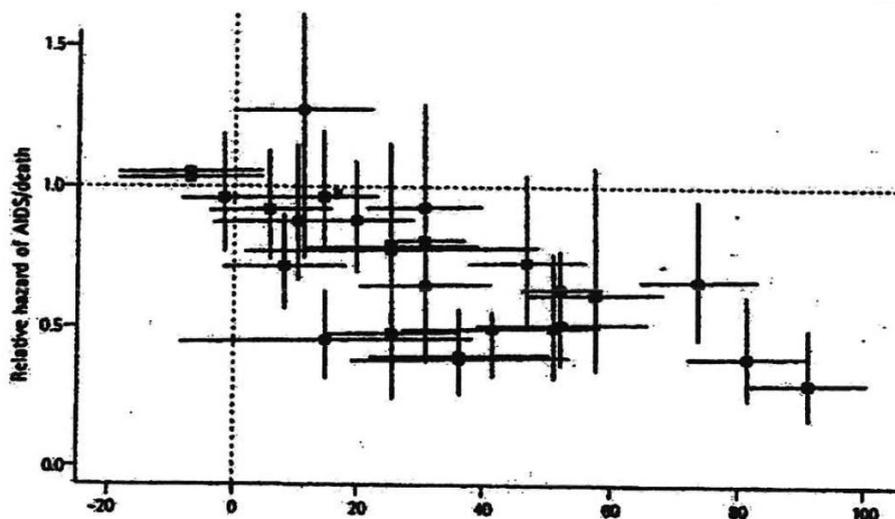


Abbildung 6: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod)

Quelle: [24]

AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, CD4=Cluster of Differentiation 4

Die CD4-Zellzahl ist ein Surrogat für den immunologischen Status, das zuverlässig die Abschätzung des individuellen Risikos, an AIDS zu erkranken, erlaubt: Generell muss ab einer CD4-Zellzahl von  $< 200$  CD4-Zellen/ $\mu$ L mit zunehmender Dauer der Immunsuppression vermehrt mit dem Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen gerechnet werden. Damit

ist die Dynamik des CD4-Zellanstiegs gerade zu Beginn einer antiretroviralen Therapie klinisch hochrelevant, da die Patienten bei schnellerem Anstieg der CD4-Zellzahl auch rascher oberhalb des potentiellen Risiko-Bereichs für die Entwicklung AIDS-definierender Erkrankungen liegen. Als wichtigster Immunmarker stellte die CD4-Zellzahl über lange Zeit in allen Leitlinien den primären Empfehlungsmarker für den Beginn einer antiretroviralen Therapie dar. Aufgrund der deutlichen Vorteile hinsichtlich des klinischen Outcomes sowie vor dem Hintergrund des „Treatment as Prevention“-Ansatzes wird mittlerweile in allen relevanten und auch den Deutsch-Österreichischen Leitlinien ein direkter Therapiebeginn unabhängig von der CD4-Zellzahl empfohlen [25, 26]. Die START-Studie zeigt die klinischen Vorteile einer frühen antiretroviralen Therapie (Therapiebeginn bei >500 CD4-Zellen/ $\mu$ L im Vergleich zu einem Therapiebeginn bei 350 CD4-Zellen/ $\mu$ L) deutlich auf und bestätigt damit zudem einmal mehr die Validität der CD4-Zellzahl als Surrogat für das klinische Outcome [27]. Die raschere Rekonstitution des Immunsystems ist somit unabhängig von der CD4-Zellzahl zu Baseline direkt patientenrelevant.

#### 4.6 Referenzliste

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

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Tybost<sup>®</sup> 150 mg Filmtabletten (Cobicistat). Stand der Information: Februar 2020.
- [2] 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 – Cobicistat. 18. September 2014.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-062. Cobicistat als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) für ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen. 28. August 2013.
- [4] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir<sup>®</sup> 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: September 2019.
- [5] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir<sup>®</sup> 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: September 2019.
- [6] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista<sup>®</sup> 75 mg/150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Mai 2019.
- [7] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz<sup>®</sup> 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: Februar 2019.

- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 19. September 2019). Stand: 14. Januar 2020.
- [9] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10. Juli 2017.
- [10] Hughes MD. 17: The Evaluation of Surrogate Endpoints in Practice: Experience in HIV. In: Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M, Hrsg. The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005. S. 295-321.
- [11] Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. The New England journal of medicine. 1996 Oct 10;335(15):1091-8.
- [12] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 127. 12. April 2012.
- [13] 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/Tenofovirafenamid. 16. Juni 2016.
- [14] 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/Tenofovirafenamid. 3. November 2016.
- [15] 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 – Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. 20. Dezember 2018.
- [16] European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection EMEA/CPMP/EWP/633/02; Rev 3. 2016.
- [17] Food and Drug Administration. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. Guidance for Industry. Revision 1. November 2015.
- [18] Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, Jackson JB, Grimes JM, Bosch RJ, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS Clinical Trials Group Protocol 320. Ann Intern Med. 2001 Dec 4;135(11):954-64.
- [19] Maggiolo F, Migliorino M, Piralì A, Pravettoni G, Caprioli S, Suter F. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000 Sep 1;25(1):36-43.
- [20] Grant PM, Tierney C, Budhathoki C, Daar ES, Sax PE, Collier AC, et al. Early virologic response to abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine during ACTG A5202. HIV Clin Trials. 2013 Nov-Dec;14(6):284-91.
- [21] Raboud JM, Montaner JS, Conway B, Rae S, Reiss P, Vella S, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. AIDS. 1998 Sep 10;12(13):1619-24.

- [22] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. 6. Mai 2004.
- [23] Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 1998 Jan;177(1):40-7.
- [24] Hill AM, DeMasi R, Dawson D. Meta-analysis of antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death. *Antivir Ther.* 1998;3(3):139-45.
- [25] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 8 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 10. April 2019.
- [26] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen. AWMF-Register-Nr.: 048-011. Klassifikation: S2k. Juni 2019.
- [27] Insight Start Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *The New England journal of medicine.* 2015 Aug 27;373(9):795-807.
- [28] Abgrall S, Ingle SM, May MT, Costagliola D, Mercie P, Cavassini M, et al. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS.* 2013 Mar 13;27(5):803-13.
- [29] Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trescarichi EM, Antinori A, Gatti F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med.* 2010 Feb;11(2):104-13.
- [30] Davidson I, Beardsell H, Smith B, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, et al. The frequency and reasons for antiretroviral switching with specific antiretroviral associations: the SWITCH study. *Antiviral research.* 2010 May;86(2):227-9.
- [31] Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS care.* 2013;25(4):400-14.
- [32] Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS.* 2001 Jun 15;15(9):1181-3.
- [33] Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. *Int J STD AIDS.* 2004 Dec;15(12):803-10.
- [34] Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2002 Apr 15;34(8):1115-21.
- [35] Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000 Jul 4;133(1):21-30.
- [36] Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west

- Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet*. 2006 Jun 17;367(9527):1981-9.
- [37] Parienti JJ, Ragland K, Lucht F, de la Blanchardiere A, Dargere S, Yazdanpanah Y, et al. Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication. *Clin Infect Dis*. 2010 Apr 15;50(8):1192-7.
- [38] Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*. 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
- [39] Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS*. 2011 Jan 28;25(3):279-90.
- [40] daCosta DiBonaventura M, Gupta S, Cho M, Mrus J. The association of HIV/AIDS treatment side effects with health status, work productivity, and resource use. *AIDS care*. 2012;24(6):744-55.
- [41] Capeau J. Premature Aging and Premature Age-Related Comorbidities in HIV-Infected Patients: Facts and Hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2011 Dec;53(11):1127-9.
- [42] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. December 2019.
- [43] Gilead Sciences Inc. A Phase 2/3, Multicenter, Open-label, Multicohort, Two-Part Study Evaluating Pharmacokinetics (PK), Safety, and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir (ATV/co) or Cobicistat-boosted Darunavir (DRV/co), Administered with a Background Regimen (BR) in HIV-1 Infected, Treatment-Experienced, Virologically Suppressed Pediatric Subjects. Interim 1 Clinical Study Report. GS-US-216-0128. 2019.
- [44] Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006 Oct;94(4):451-5.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****COBI**

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zbAM unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-44, Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert.

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

<b>Datenbankname</b>	EMBASE Classic+EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	19. Februar 2020
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2020 February 18
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [44]

Tabelle 4-44 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 19. Februar 2020

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp acquired immune deficiency syndrome/ or exp Human immunodeficiency virus infection/ or exp Human immunodeficiency virus/	473.616
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ien* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	573.204
3	1 or 2	574.792
4	exp atazanavir plus cobicistat/ or exp cobicistat/ or exp cobicistat plus darunavir/	1.085
5	(cobicistat* or cobi* or tybost* or GS-9350* or GS9350*).mp.	3.964
6	1004316-88-4.rn. or 1004316-88-4.mp.	854
7	4 or 5 or 6	3.964
8	3 and 7	1.554
9	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1.780.987
10	8 and 9	305

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	19. Februar 2020
<b>Zeitsegment</b>	1946 to February 18, 2020
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (modifiziert) [44]

Tabelle 4-45 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis heute:  
19. Februar 2020

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/ or exp HIV/	310.917
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ien* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor#* immun*).mp.	418.969
3	1 or 2	423.750
4	exp Cobicistat/	200
5	(cobicistat* or cobi* or tybost* or GS-9350* or GS9350*).mp.	1.582
6	1004316-88-4.rn. or 1004316-88-4.mp.	0
7	4 or 5 or 6	1.582
8	3 and 7	447
9	(randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.	920.132
10	8 and 9	108

<b>Datenbankname</b>	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2020
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	19. Februar 2020
<b>Zeitsegment</b>	1991 to present
<b>Suchfilter</b>	kein Filter

Tabelle 4-46 (Anhang): Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 19. Februar 2020

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/or exp HIV/	12.241
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ienc* syndrom*or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	38.162
3	1 or 2	38.273
4	(cobicistat* or cob* or tybost* or GS-9350* or GS9350*).mp.	514
5	1004316-88-4.mp.	18
6	4 or 5	514
7	3 and 6	329

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zbAM erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Suche in dem Portal clinicaltrials.gov wurde über die Advanced Search-Funktion durchgeführt.

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/home">http://clinicaltrials.gov/ct2/home</a>
<b>Datum der Suche</b>	19. Februar 2020
<b>Suchstrategie</b>	All Studies [Recruitment] AND acquired immunodeficiency syndrome OR hiv infection [Condition] AND cobicistat OR tybost OR GS9350 OR GS-9350 OR COBI [Intervention]
<b>Treffer</b>	113

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	19. Februar 2020
<b>Suchstrategie</b>	Cobicistat OR Tybost OR GS9350 OR (GS-9350) OR (1004316-88-4) OR COBI
<b>Treffer</b>	64

<b>Studienregister</b>	WHO-ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	19. Februar 2020
<b>Suchstrategie</b>	Cobicistat OR Tybost OR GS9350 OR GS-9350 OR 1004316-88-4 OR COBI
<b>Treffer</b>	148

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

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

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Es wurden keine Publikationen anhand des Volltextes ausgeschlossen.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-47 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-4
Clinicaltrials.gov	113	113 (Laufende Nr. 1-113)	0
EU-CTR	64	64 (Laufende Nr. 114-177)	0
WHO-ICTRP	148	148 (Laufende Nr. 178-325)	0
Summe	$\Sigma=325$	$\Sigma=325$	$\Sigma=0$

Tabelle 4-48 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
(1)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289</a>	A5 Keine RCT
(2)	NCT00537966	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966</a>	A1 Falsche Population
(3)	NCT00855335	A Single-arm, Open-label, Study to Assess the Pharmacokinetics of Darunavir and Ritonavir, Darunavir and Cobicistat, Etravirine, and Rilpivirine in HIV-1 Infected Pregnant Women. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855335">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855335</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(4)	NCT00869557	Study of the Safety and Efficacy of Stribild Versus Atripla in Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869557">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869557</a>	A1 Falsche Population
(5)	NCT00892437	Safety and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir Compared to Ritonavir-boosted Atazanavir in Combination With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00892437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00892437</a>	A1 Falsche Population
(6)	NCT01095796	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Stribild Versus Atripla in Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095796">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095796</a>	A1 Falsche Population
(7)	NCT01106586	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Stribild Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Truvada in Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106586</a>	A1 Falsche Population
(8)	NCT01108510	Safety and Efficacy of COBI-boosted Atazanavir Versus Ritonavir-boosted Atazanavir Each Administered With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01108510">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01108510</a>	A1 Falsche Population
(9)	NCT01363011	Cobicistat-containing Highly Active Antiretroviral Regimens in HIV-1 Infected Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363011">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363011</a>	A1 Falsche Population
(10)	NCT01440569	Safety and Efficacy of Cobicistat-boosted Darunavir in HIV Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440569">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440569</a>	A1 Falsche Population
(11)	NCT01475838	Study to Evaluate Switching From Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor Plus Emtricitabine/Tenofovir Fixed-Dose Combination to the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Single-Tablet Regimen in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475838">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475838</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(12)	NCT01495702	Study to Evaluate Switching From Regimens Consisting of a Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Plus Emtricitabine and Tenofovir DF to the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Single-Tablet Regimen in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495702</a>	A1 Falsche Population
(13)	NCT01497899	Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497899">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497899</a>	A1 Falsche Population
(14)	NCT01533259	Open-Label Pilot Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Raltegravir Plus Emtricitabine/Tenofovir DF Fixed-Dose Combination to the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Single-Tablet Regimen in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533259</a>	A1 Falsche Population
(15)	NCT01565850	D/C/F/TAF Versus COBI-boosted DRV Plus FTC/TDF in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565850</a>	A1 Falsche Population
(16)	NCT01619527	A Study to Assess the Bioequivalence of Darunavir When Co-Administrated With Cobicistat Under Fed and Fasted Conditions. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619527</a>	A1 Falsche Population
(17)	NCT01694420	Treatment of Acute HIV Infection With Quad Fixed-dose Combination (FDC) Tablet. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694420</a>	A1 Falsche Population
(18)	NCT01705574	Safety and Efficacy of E/C/F/TDF Versus RTV-Boosted ATV Plus FTC/TDF in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Women. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705574</a>	A1 Falsche Population
(19)	NCT01721109	Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen (STR) in Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721109</a>	A2 Falsche Intervention
(20)	NCT01766726	Effects of Newly-Initiated QUAD Therapy on Aortic/Coronary Inflammation in ART-Naïve Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01766726">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01766726</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(21)	NCT01780506	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780506">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780506</a>	A1 Falsche Population
(22)	NCT01797445	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF Versus E/C/F/TDF in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797445">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797445</a>	A1 Falsche Population
(23)	NCT01815580	HIV Test and Treat to Prevent HIV Transmission Among MSM and Transgender Women. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815580</a>	A1 Falsche Population
(24)	NCT01815736	Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Participants. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815736">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815736</a>	A1 Falsche Population
(25)	NCT01818596	Open-label Safety Study of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818596">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818596</a>	A1 Falsche Population
(26)	NCT01837719	Bioequivalence Study of Individual Atazanavir and Cobicistat Compared With Atazanavir in Fixed-dose Combination With Cobicistat. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01837719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01837719</a>	A1 Falsche Population
(27)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854775">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854775</a>	A2 Falsche Intervention
(28)	NCT01855867	HIV Non-Occupational Post-Exposure Prophylaxis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855867">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855867</a>	A1 Falsche Population
(29)	NCT01896622	The Interaction of Two HIV Medications With Blood Clot Medications in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896622">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896622</a>	A1 Falsche Population
(30)	NCT01929759	Advanced Neuroimaging Evaluation of the Central Nervous System Biological Changes Associated With Efavirenz Therapy and Switch to an Elvitegravir-based Regimen. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929759">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929759</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(31)	NCT01967940	Efficacy of Tenofovir Alafenamide Versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment With Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Plus Atazanavir in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967940</a>	A1 Falsche Population
(32)	NCT01968551	Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Switching From Optimized Stable Antiretroviral Regimens Containing Darunavir to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Plus Darunavir (DRV) in Treatment Experienced HIV-1 Positive Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968551">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968551</a>	A1 Falsche Population
(33)	NCT02016924	Study Evaluating Pharmacokinetics (PK), Safety, and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir (ATV/co) or Cobicistat-boosted Darunavir (DRV/co) and Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected, Virologically Suppressed Pediatric Participants. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016924</a>	A5 Keine RCT
(34)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082</a>	A1 Falsche Population
(35)	NCT02180438	An Open Label Trial of Stribild for Antiretroviral (ARV)-naïve HIV-2 Infected Adults in Dakar, Senegal. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180438">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180438</a>	A1 Falsche Population
(36)	NCT02183909	Connecting Resources for Urban Sexual Health. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183909">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183909</a>	A1 Falsche Population
(37)	NCT02198443	Comparison of Two Combinations in Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis for HIV-1: Tenofovir/Emtricitabine (Truvada®) + Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) vs Tenofovir/Emtricitabine/Cobicistat/Elvitegravir (Stribild®). Prospective, Randomized, Open. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02198443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02198443</a>	A1 Falsche Population
(38)	NCT02199613	Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir DF/Emtricitabine With Darunavir Treatment Simplification Strategy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199613</a>	A1 Falsche Population
(39)	NCT02203461	Changes in Insulin Resistance in Healthy Volunteers on STRIBILD® Medication. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203461</a>	A1 Falsche Population
(40)	NCT02219217	SSAT061: PK of DTG and EVT/COBI in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219217</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(41)	NCT02220868	Sofosbuvir, Ribavirin, for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 in HIV-Coinfected Patients Receiving Fixed Dose Co-formulation Emtricitabine/Tenofovir/Cobicistat/Elvitegravir: A Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220868">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220868</a>	A1 Falsche Population
(42)	NCT02246998	Renal Effect of Stribild or Other Tenofovir DF-containing Regimens Compared to Ritonavir-boosted Atazanavir Plus Abacavir/Lamivudine in Antiretroviral Treatment-naive HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246998">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246998</a>	A1 Falsche Population
(43)	NCT02251236	Elvitegravir (EVG) Cerebrospinal Fluid (CSF) Pharmacokinetics in HIV-Infected Individuals. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251236</a>	A1 Falsche Population
(44)	NCT02269917	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Participants. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269917">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269917</a>	A1 Falsche Population
(45)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276612">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276612</a>	A2 Falsche Intervention
(46)	NCT02277600	A Phase 1 Antiretroviral Drug-Drug Interaction Study in Healthy Volunteers (DDI). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277600</a>	A1 Falsche Population
(47)	NCT02283060	Sleep and Cognition After Atripla to Stribild Switch. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283060</a>	A1 Falsche Population
(48)	NCT02284035	Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284035</a>	A1 Falsche Population
(49)	NCT02302547	Trial to Evaluate the Interest of a Reductive Anti Retroviral Strategy Using Dual Therapy In spite of Triple Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302547</a>	A1 Falsche Population
(50)	NCT02306577	STRIBILD in Non-Nucleoside Resistant Patients (SINNR STUDY). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306577">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306577</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(51)	NCT02307656	Taste Properties of Atazanavir and Cobicistat. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307656</a>	A1 Falsche Population
(52)	NCT02325934	Bioequivalence of Crushed Stribild With a Normal Breakfast or With Drip Feed Compared to the Whole Tablet. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325934</a>	A1 Falsche Population
(53)	NCT02351908	Renal Integrase Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351908</a>	A1 Falsche Population
(54)	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. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397096</a>	A1 Falsche Population
(55)	NCT02404233	Open Label, Pilot Study of Darunavir Boosted by Cobicistat in Combination With Rilpivirine to Treat HIV+ Naïve Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404233</a>	A1 Falsche Population
(56)	NCT02431247	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat FDC With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate FDC in Treatment-naïve HIV Type 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431247</a>	A1 Falsche Population
(57)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246</a>	A1 Falsche Population
(58)	NCT02470650	Cost-effectiveness of Different Antiretroviral Treatment in Patients HIV Naïve. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02470650">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02470650</a>	A1 Falsche Population
(59)	NCT02477527	Atripla to Stribild Switch Study to Evaluate Sleep Disturbances. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477527</a>	A1 Falsche Population
(60)	NCT02499978	Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499978">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499978</a>	A1 Falsche Population
(61)	NCT02503462	Effect of Cobicistat Versus Ritonavir Boosting on the Brain Permeation of Darunavir in HIV-infected Individuals. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503462">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503462</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(62)	NCT02556268	Interaction With HIV Antiretroviral Agents. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268</a>	A1 Falsche Population
(63)	NCT02565888	A Drug-drug Interaction Study Between Daclatasvir and Atazanavir/Ritonavir or Atazanavir/Cobicistat. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565888">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565888</a>	A1 Falsche Population
(64)	NCT02589158	SSAT067 PK of Atazanavir/Cobicistat and Darunavir/Cobicistat. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589158">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589158</a>	A1 Falsche Population
(65)	NCT02603107	Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603107">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603107</a>	A1 Falsche Population
(66)	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: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954</a>	A1 Falsche Population
(67)	NCT02616029	Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Infected Adults Harboring the Archived Isolated NRTI Resistance Mutation M184V/M184I. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616029</a>	A1 Falsche Population
(68)	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. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783</a>	A1 Falsche Population
(69)	NCT02652624	Safety and Efficacy of Switching to a FDC of B/F/TAF From E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FTC/TDF in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652624</a>	A1 Falsche Population
(70)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660905">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660905</a>	A1 Falsche Population
(71)	NCT02697851	Pharmacokinetic Effect of Evotaz/Microgynon Co-administration. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697851">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697851</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(72)	NCT02707601	Efficacy, Safety, and Tolerability of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Treatment for HIV/HCV Co-infected Participants Who Switch to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) or Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (F/R/TAF) Prior to LDV/SOF HCV Treatment. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707601">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707601</a>	A1 Falsche Population
(73)	NCT02735863	ABX464 in Fully Controlled HIV Infected Patients Treated With Boosted Protease Inhibitor Treatment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735863">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735863</a>	A1 Falsche Population
(74)	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. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771249</a>	A1 Falsche Population
(75)	NCT02818348	Clinical Trial to Evaluate Drug-drug Interactions Between Darunavir/Cobicistat and Etravirine in Hiv- Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818348">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818348</a>	A1 Falsche Population
(76)	NCT02859558	Early ART to Limit Infection and Establishment of Reservoir. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859558">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859558</a>	A1 Falsche Population
(77)	NCT02926456	Study in HIV1-Positive, Viro-suppressed Patients Currently in Treatment With Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors (PI/r) Starting Cobicistat-Boosted Darunavir (DRV/c - Rezolsta). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926456">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926456</a>	A1 Falsche Population
(78)	NCT02985996	Body Compartment PK for New HIV Pre-exposure Prophylaxis Modalities. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985996">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985996</a>	A1 Falsche Population
(79)	NCT02987530	National Multicenter Trial Evaluating Two Treatments in Patients With Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987530</a>	A1 Falsche Population
(80)	NCT02993237	Study to Assess the Acceptability/Swallowability of DRV-Containing FDC Tablets in HIV-1 Infected Adolescents, Using Matching Placebo Tablets. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993237">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993237</a>	A2 Falsche Intervention
(81)	NCT02998320	Evaluation of Compliance With Treatment by Genvoya in HIV Post-exposure Prophylaxis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998320</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(82)	NCT03042390	Study of the Effectiveness and Safety of Darunavir/Cobicistat (DRV/c) Containing Regimens in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03042390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03042390</a>	A1 Falsche Population
(83)	NCT03045861	Safety and Efficacy Study of GSK2838232 in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045861</a>	A1 Falsche Population
(84)	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. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067285</a>	A1 Falsche Population
(85)	NCT03094507	The Pharmacokinetics of Dolutegravir, Darunavir/Cobicistat When Co-administered in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094507</a>	A1 Falsche Population
(86)	NCT03101644	Optimization of Darunavir Therapy and Dosage Recommendations. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101644">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101644</a>	A1 Falsche Population
(87)	NCT03126370	Effects of Ledipasvir/Sofosbuvir on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126370</a>	A1 Falsche Population
(88)	NCT03163277	Using Less Neurotoxic Drugs in Patients With HAND (MARAND-X). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03163277">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03163277</a>	A1 Falsche Population
(89)	NCT03227861	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of (D/C/F/TAF) Once Daily Fixed Dose Combination (FDC) Regimen in Newly Diagnosed, Antiretroviral Treatment-naive Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected Participants Receiving Care in a Test and Treat Model of Care. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227861</a>	A1 Falsche Population
(90)	NCT03251144	Relative Mitochondrial Toxicity of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251144</a>	A1 Falsche Population
(91)	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: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256422</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(92)	NCT03275701	Evaluating BMD in Participants $\geq 50$ Years Old Switching From EVG/COBI/FTC/TAF or EVG/COBI/FTC/TDF to ABC/DTG/3TC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275701">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275701</a>	A1 Falsche Population
(93)	NCT03405194	Same-Day Treatment With Genvoya vs. EFV/TDF/3TC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405194</a>	A1 Falsche Population
(94)	NCT03405935	A Study to Evaluate Switching From an E/C/F/TAF FDC Regimen or a TDF Containing Regimen to B/F/TAF FDC in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Participants Aged $\geq 65$ Years. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405935</a>	A1 Falsche Population
(95)	NCT03425994	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Maintenance Treatment for HIV/HBV-coinfection. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425994">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425994</a>	A1 Falsche Population
(96)	NCT03447873	Tripe Versus Dual Antiretroviral Therapy in HIV-infected Patients With Virological Suppression (Tridual). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447873</a>	A1 Falsche Population
(97)	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: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493568">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493568</a>	A1 Falsche Population
(98)	NCT03549312	Switch to Genvoya Followed by HCV Therapy With Eplclusa Followed by Simplification of HIV Therapy With Biktarvy in Patients With HIV-HCV Co-Infected Subjects on Opioid Substitution Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549312</a>	A1 Falsche Population
(99)	NCT03577470	An Italian Observation of Antiretroviral Treatment in Participants Taking Darunavir/ Cobicistat Plus Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Fumarate. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03577470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03577470</a>	A1 Falsche Population
(100)	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. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631732</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(101)	NCT03683524	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 MUTATIONS. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683524">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683524</a>	A1 Falsche Population
(102)	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. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685500</a>	A1 Falsche Population
(103)	NCT03693508	A Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Elvitegravir / Cobicistat / Emtricitabine / Tenofovir Alafenamide as a First-line Treatment in Naïve Patients With HIV-1 Infection With Severe Immunosuppression. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693508">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693508</a>	A1 Falsche Population
(104)	NCT03696160	The Late Presenter Treatment Optimisation Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696160">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696160</a>	A1 Falsche Population
(105)	NCT03782142	Effect on HIV Medications on EPC Cells. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782142">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782142</a>	A1 Falsche Population
(106)	NCT03842488	Raltegravir One Thousand Two Hundred vs Darunavir-cb in Immunosuppressed Patients: ROTDIP Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03842488">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03842488</a>	A1 Falsche Population
(107)	NCT03877536	Antiretroviral Therapy for Acute HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877536</a>	A1 Falsche Population
(108)	NCT03976752	Body Compartment Pharmacokinetics of Anti-retroviral Agents That May be Considered for Future On-demand Peri-exposure HIV Prophylaxis Regimens. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03976752">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03976752</a>	a1 Falsche Population
(109)	NCT04006704	Study to Assess the Acceptability of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) Tablets in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected Pediatric Participants, Using Matching Placebo Tablets. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04006704">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04006704</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(110)	NCT04040075	Testing the Safety and Efficacy of Commercial Drug Biktarvy in Subjects Known to Have the 184 Resistance Mutation to a Component in Biktarvy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04040075">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04040075</a>	A1 Falsche Population
(111)	NCT04064632	RPV+DRV/Cobi Dual Therapy in Subjects With HIV Controlled Infection. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04064632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04064632</a>	A1 Falsche Population
(112)	NCT04222283	Switch to TAF+FTC+BIC in HIV-1-infected Patients Over 65 Years Old at Risk of Poly medication. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222283</a>	A1 Falsche Population
(113)	NCT04225325	Implication for Strategies of Long Term Control of Viral Replication in Patient With Primary HIV Infection (PHI). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225325">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225325</a>	A1 Falsche Population
<b>EU-CTR</b>			
(114)	2008-006158-16	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregnAnt women (PANNA). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16</a>	A1 Falsche Population
(115)	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12</a>	A1 Falsche Population
(116)	2009-016758-42	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/GS-9350 Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016758-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016758-42</a>	A1 Falsche Population
(117)	2009-016759-22	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9350-boosted Atazanavir Versus Ritonavir-boosted Atazanavir Each Administered with Emtricitabine/Tenofovir Diso [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016759-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016759-22</a>	A1 Falsche Population
(118)	2011-000488-29	A Phase 3 Open-label Safety Study of Cobicistat-containing Highly Active Antiretroviral Regimens in HIV-1 Infected Patients with Mild to Moderate Renal Impairment. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000488-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000488-29</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(119)	2011-004483-30	A Phase 3b Randomized, Open Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor (PI/r) plus Emtricitabine/Tenofovir Fixed-Dose Combination (FTC/TDF) [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004483-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004483-30</a>	A1 Falsche Population
(120)	2011-004963-56	A Phase 3b Randomized, Open Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) plus Emtricitabine (FTC) and Tenofovir DF (TDF) to [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004963-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004963-56</a>	A1 Falsche Population
(121)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000935-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000935-18</a>	A1 Falsche Population
(122)	2012-003708-11	A Randomized, Double-blind Phase 3B Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtrici [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003708-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003708-11</a>	A1 Falsche Population
(123)	2012-004458-27	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir D [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004458-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004458-27</a>	A1 Falsche Population
(124)	2012-005114-20	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive S [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005114-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005114-20</a>	A1 Falsche Population
(125)	2013-000102-37	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir D [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000102-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000102-37</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(126)	2013-000516-25	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000516-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000516-25</a>	A1 Falsche Population
(127)	2013-001402-28	A Phase 2/3, Multicenter, Open-label, Multicohort, Two-Part Study Evaluating Pharmacokinetics (PK), Safety, and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir (ATV/co) or Cobicistat-boosted Darunavir (D [...]). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001402-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001402-28</a>	A5 Keine RCT
(128)	2013-001546-34	Neoadjuvant treatment with the combination of Vemurafenib, Cobimetinib and Atezolizumab in limited metastasis of malignant melanoma (AJCC stage IIIC/IV) and integrated biomarker study: A single arm [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001546-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001546-34</a>	A1 Falsche Population
(129)	2013-002780-26	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in H [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002780-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002780-26</a>	A2 Falsche Intervention
(130)	2013-002830-19	A Phase 3, Two-Part Study to Evaluate the Efficacy of Tenofovir Alafenamide versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment with Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alaf [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002830-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002830-19</a>	A1 Falsche Population
(131)	2013-005116-10	Elvitegravir concentrations in seminal plasma in HIV-1 infected patients (?ELVIs Study?). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005116-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005116-10</a>	A1 Falsche Population
(132)	2014-001193-34	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINE+ COBICISTAT [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001193-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001193-34</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(133)	2014-001348-39	A Phase II, randomized clinical trial to assess the impact of antiretroviral therapy over viral load in seminal fluid in antiretroviral-naive HIV-positive patients. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001348-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001348-39</a>	A1 Falsche Population
(134)	2014-002095-93	A Randomized, Open Label, Phase 4 Study Evaluating the Renal Effect of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF or other Tenofovir DF-containing Regimens (Ritonavir-boosted Atazanavir p [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002095-93">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002095-93</a>	A1 Falsche Population
(135)	2014-002673-11	A Phase 2/3, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11</a>	A2 Falsche Intervention
(136)	2014-003052-31	A Phase 3, randomized, active-controlled, open-label study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of switching to a darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) o [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003052-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003052-31</a>	A1 Falsche Population
(137)	2014-004015-36	Role of a switch strategy to elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate (QUAD) on HIV reservoir and immune activation. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004015-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004015-36</a>	A1 Falsche Population
(138)	2014-004578-40	A phase IV, open-label three-arm study investigating the impact of a combination of tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine with raltegravir or dolutegravir or elvitegravir/cobicistat on renal [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004578-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004578-40</a>	A1 Falsche Population
(139)	2014-004820-24	Cost-effectiveness of different antiretroviral treatment in patients HIV naive. Randomized clinical, not masked, trial comparing DRVr3TC, ABC3TC (Kivexa) RPV, or EVG COBI FTC TDF (Stribild) for 48 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004820-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004820-24</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(140)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005550-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005550-18</a>	A1 Falsche Population
(141)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35</a>	A1 Falsche Population
(142)	2015-000313-40	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000313-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000313-40</a>	A2 Falsche Intervention
(143)	2015-000466-57	A Phase 1, Single-dose Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Cobicistat (COBI) Age-Appropriate Pediatric Tablet Formulations Compared with Adult COBI 150-mg Tablets in Healthy Adult Vo [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000466-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000466-57</a>	A1 Falsche Population
(144)	2015-000754-38	A Phase 3, randomized, active-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once daily fixed dose combinatio [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000754-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000754-38</a>	A1 Falsche Population
(145)	2015-002710-74	A Phase 3b Open-Label Pilot Study to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Inf [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002710-74">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002710-74</a>	A1 Falsche Population
(146)	2015-002711-15	A Phase 3b, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) plus a Third Antiretroviral Agent to the Elvitegr [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002711-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002711-15</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(147)	2015-002712-32	A Phase 3b, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Switching from a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/T [...]). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002712-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002712-32</a>	A1 Falsche Population
(148)	2015-002713-30	A Phase 3b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Subjects on Chronic Hemodialysis. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002713-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002713-30</a>	A1 Falsche Population
(149)	2015-002955-85	A feasibility study to assess the effects of AntiretroViral Intensification with Cenicriviroc for the management of HIV-associated Cognitive Impairment. The AVICCI study. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002955-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002955-85</a>	A1 Falsche Population
(150)	2015-004011-20	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/ [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004011-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004011-20</a>	A1 Falsche Population
(151)	2015-004195-30	A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase IIa trial to compare the safety of ABX464 given at a fixed dose to placebo in fully controlled HIV infected patients treated with [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004195-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004195-30</a>	A1 Falsche Population
(152)	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. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39</a>	A1 Falsche Population
(153)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004401-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004401-17</a>	A1 Falsche Population
(154)	2016-001371-69	Tenofovir DP concentrations in seminal cells and semen quality in HIV-1 infected patients receiving a TAF containing regimen. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001371-69">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001371-69</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(155)	2016-002482-54	A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB VERSUS PLACEBO PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB IN PREVIOUSLY UNTREATED BRAFV600 M [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002482-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002482-54</a>	A1 Falsche Population
(156)	2016-003016-12	A study to assess the acceptability/swallowability of DRV-containing FDC tablets in HIV-1 infected adolescents, using matching placebo tablets. Rezolsta: EMEA-001280-PIP01-12-M01 Decision: P/0 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003016-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003016-12</a>	A2 Falsche Intervention
(157)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004646-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004646-29</a>	A1 Falsche Population
(158)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005226-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005226-11</a>	A1 Falsche Population
(159)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000040-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000040-17</a>	A1 Falsche Population
(160)	2017-000076-28	A PHASE II/III MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TARGETED THERAPIES AS TREATMENTS FOR PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORIN [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28</a>	A1 Falsche Population
(161)	2017-002038-21	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE-NEGATI [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002038-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002038-21</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(162)	2017-003428-61	A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate Switching from an Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed-Dose Combination Regimen or a Tenofovir Disoproxil Fumarate [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003428-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003428-61</a>	A1 Falsche Population
(163)	2017-003470-14	Pilot clinical trial, multicenter, to compare the efficacy of RTG 1200 QD vs DRV-cb (800-150) QD both in combination with TAF/FTC in patients with HIV and CD4 infection <200 cells/microL. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003470-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003470-14</a>	A1 Falsche Population
(164)	2017-004137-91	A single-arm, open-label, multicenter phase IV trial to evaluate the efficacy and safety of elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alfa-namide as first-line treatment in naïve patient [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004137-91">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004137-91</a>	A1 Falsche Population
(165)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004750-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004750-42</a>	A1 Falsche Population
(166)	2018-000177-72	A Phase III, randomized, multicenter, open-label, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety and tolerability of switching to dolutegravir/lamivudine fixed dose combination in HIV-1 infected [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000177-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000177-72</a>	A1 Falsche Population
(167)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001158-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001158-82</a>	A1 Falsche Population
(168)	2018-001358-84	Bone, Inflammation, Gut and Renal Biomarkers in Antiretroviral Naïve HIV-1 positive subjects commencing Antiretroviral Therapy. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001358-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001358-84</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(169)	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). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001645-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001645-14</a>	A1 Falsche Population
(170)	2018-003481-13	An Open-Label, Multi-Centre, Randomised Study to Investigate Integrase Inhibitor Versus Boosted Protease Inhibitor Antiretroviral Therapy for Patients with Advanced HIV Disease. The Late Presenter [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003481-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003481-13</a>	A1 Falsche Population
(171)	2018-004290-28	Pharmacokinetic boosting of osimertinib in patients with non-small cell lung cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004290-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004290-28</a>	A1 Falsche Population
(172)	2018-004499-36	Study to assess bone health with bone mineral density, bone microarchitecture and bone tissue quality after switching from a TDF regimen to Bictegravir-TAF-FTC. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004499-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004499-36</a>	A1 Falsche Population
(173)	2019-000586-20	A Phase 3 Randomized, Active-Controlled, Open-Label Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once-Daily in Participants With HIV-1 Virologically Suppressed on Antiretr [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000586-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000586-20</a>	A1 Falsche Population
(174)	2019-001384-68	A Study to Assess the Acceptability of Scored Film-coated darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed-dose Combination (FDC) Tablets in HIV-1 Infected Pediatric Parti [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001384-68">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001384-68</a>	A1 Falsche Population
(175)	2019-001961-34	ANRS 173 ALTAR A randomized, open-label, phase III trial comparing a dual nucleoside analogues strategy preceded by an induction period with an integrase inhibitor based triple therapy to an immedi [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001961-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001961-34</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(176)	2019-002245-37	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Replicate Crossover Pivotal Bioequivalence Study in Healthy Subjects to Assess the Bioequivalence of Darunavir 675 mg, Emtricitabine 200 mg, and Tenofovir Ala [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002245-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002245-37</a>	A1 Falsche Population
(177)	2019-002843-81	Switch to Tenofovir Alafenamide (TAF), Emtricitabine (FTC), Bictegravir (BIC) (Biktarvy®) in HIV-1-infected patients over 65 years old at risk of polymedication. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002843-81">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002843-81</a>	A1 Falsche Population
<b>WHO-ICTRP</b>			
(178)	ChiCTR1900027321	Prospective, non-inferior, randomized controlled trial of post-exposure prevention regimens for HIV. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027321">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027321</a>	A1 Falsche Population
(179)	ChiCTR2000029541	A randomised, open, controlled trial for darunavir/cobicistat or Lopinavir/ritonavir combined with thymosin a1 in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029541">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029541</a>	A1 Falsche Population
(180)	DRKS00006487	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006487">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006487</a>	A1 Falsche Population
(181)	DRKS00006518	A Phase 3 Open-label Safety Study of Cobicistat-containing Highly Active Antiretroviral Regimens in HIV-1 Infected Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006518">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006518</a>	A1 Falsche Population
(182)	DRKS00012360	Pharmacokinetic Enhancement of Crizotinib plasma concentrations with Cobicistat or Itraconazole in Anaplastic Lymphoma Kinase positive advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012360">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012360</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(183)	EUCTR2009-016758-42-DE	Clinical research study involving an experimental combination medication, i.e. one pill containing two experimental medications EVG and COBI and two approved medications for the treatment of HIV-1 infection, FTC and TDF, referred as EVG/COBI/FTC/TDF. This is a study that neither the patient or the investigator will know whether the patient is receiving EVG/COBI/FTC/TDF or the comparator drug ritonavir-boosted atazanavir with FTC/TDF. This is a randomized (by chance, like a flip of a coin) study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016758-42-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016758-42-DE</a>	A1 Falsche Population
(184)	EUCTR2009-016759-22-DE	Clinical research study involving an experimental drug named cobicistat (GS-9350, COBI) which is being studied in combination with drugs already approved for the treatment of HIV-1 infection. The purpose of this study is to see if COBI when given in combination with atazanavir and FTC/TDF is safe and effective in reducing levels of HIV-1 in the blood of subjects who are treatment-naïve (those who have not received any antiretroviral medication). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016759-22-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016759-22-DE</a>	A1 Falsche Population
(185)	EUCTR2011-000488-29-GB	This open label trial will recruit participants with HIV who have mild to moderate kidney function problems. Participants who received no prior anti-HIV medication will receive an investigational single tablet regimen (EVG/COBI/FTC/TDF). This combination tablet contains 2 experimental drugs (EVG and COBI). Participants currently taking ritonavir along with either atazanavir or darunavir plus 2 NRTIs will switch to take COBI combined with either atazanavir or darunavir and two NRTIs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000488-29-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000488-29-GB</a>	A1 Falsche Population
(186)	EUCTR2011-004483-30-BE	This open label trial will recruit patients with HIV who are already receiving anti-HIV treatment which includes ritonavir and emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (Truvada). Patients will be randomised to either remain on the same anti-HIV drugs as prior to the study (namely consisting of ritonavir and Truvada) or switch to receive an investigational single tablet regimen (EVG/COBI/FTC/TDF) which contains 2 experimental drugs (EVG and COBI). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004483-30-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004483-30-BE</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(187)	EUCTR2011-004963-56-GB	This open label trial will recruit patients with HIV who are already receiving anti-HIV treatment which includes a Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) and emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (Truvada). Patients will be randomised to either remain on the same anti-HIV drugs as prior to the study (namely consisting of NNRTI and Truvada) or switch to receive an investigational single tablet regimen (EVG/COBI/FTC/TDF) which contains 2 experimental drugs (EVG and COBI). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004963-56-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004963-56-GB</a>	A1 Falsche Population
(188)	EUCTR2012-003708-11-GB	Clinical research study involving an experimental combination medication called EVG/COBI/FTC/TDF. This is 1 pill containing 2 experimental medications, EVG and COBI, plus 2 medications already approved for the treatment of HIV-1 infection, FTC and TDF. In this study neither the patient or the investigator will know whether the patient is receiving EVG/COBI/FTC/TDF or the comparator drug ritonavir-boosted atazanavir with FTC/TDF. This is a randomized (by chance, like a flip of a coin) study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003708-11-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003708-11-GB</a>	A1 Falsche Population
(189)	EUCTR2012-005114-20-SE	A study is to see if HIV-1 positive subjects currently taking an antiretroviral (ARV) regimen consisting of EVG/COBI/FTC/TDF (E/C/F/TDF) STR, Atripla® (also known as Sustiva®), cobicistat and atazanavir with Truvada® or ritonavir and atazanavir with Truvada® can safely switch to E/C/F/TAF STR without increasing the amount of HIV-1 in their blood. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005114-20-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005114-20-SE</a>	A1 Falsche Population
(190)	EUCTR2013-001546-34-AT	Neoadjuvant treatment with the combination of vemurafenib and cobimetinib (GDC-0973) in limited metastasis of malignant melanoma (AJCC stage IIIC/IV) and integrated biomarker study: a single armed phase II EADO trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001546-34-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001546-34-AT</a>	A1 Falsche Population
(191)	EUCTR2013-002830-19-DE	A clinical research study involving an experimental drug named Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen and Tenofovir Alafenamide Single Agent. This study evaluates if TAF SA is effective against HIV-1 infected subjects when added to subject's current antiretroviral regimen that is no longer effective to treat HIV-1 and if subjects can safely switch to E/C/F/TAF STR plus atazanavir without increasing the amount of virus in their blood. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002830-19-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002830-19-DE</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(192)	EUCTR2013-005116-10-ES	Study to determine the Elvitegravir concentrations in semen in HIV-1 infected patients (?ELVIs Study?). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005116-10-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005116-10-ES</a>	A1 Falsche Population
(193)	EUCTR2014-001193-34-ES	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINE+ COBICISTAT + ELVITEGRAVIR (STRIBILD®). A PROSPECTIVE RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001193-34-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001193-34-ES</a>	A1 Falsche Population
(194)	EUCTR2014-001348-39-ES	Clinical trial to determinate viral load in seminal fluid in HIV-positive patients without previous treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001348-39-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001348-39-ES</a>	A1 Falsche Population
(195)	EUCTR2014-002095-93-GB	A clinical research study to see how six medications that are approved for the treatment of HIV-1 infection affect the kidneys. The six approved medications are Stribild, Truvada, Atripla, Reyataz, Norvir, and Kivexa. Both the patient and the investigator will know which medication the patient is receiving. This is a randomised (by chance, like the flip of a coin) study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002095-93-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002095-93-GB</a>	A1 Falsche Population
(196)	EUCTR2014-003052-31-BE	Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003052-31-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003052-31-BE</a>	A1 Falsche Population
(197)	EUCTR2014-004015-36-IT	Role of a switch to an once-daily regimen of antiretroviral therapy on HIV-DNA levels and immune activation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004015-36-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004015-36-IT</a>	A1 Falsche Population
(198)	EUCTR2014-004578-40-GB	SSAT 066 Renal Integrase Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004578-40-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004578-40-GB</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(199)	EUCTR2014-004820-24-ES	Cost-effectiveness of different antiretroviral treatment in patients HIV naive. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004820-24-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004820-24-ES</a>	A1 Falsche Population
(200)	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: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000274-35-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000274-35-ES</a>	A1 Falsche Population
(201)	EUCTR2015-000466-57-Outside-EU/EEA	A study to compare two pediatric formulations to the adult formulation of cobicistat 150 mg tablet in healthy adult volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000466-57-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000466-57-Outside-EU/EEA</a>	A1 Falsche Population
(202)	EUCTR2015-002710-74-ES	A study to test the safety, tolerability and how well viral suppression is maintained of switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fixed dose combination (FDC) in HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed and harbor the archived isolated NRTI resistance mutation M184V/M184I. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002710-74-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002710-74-ES</a>	A1 Falsche Population
(203)	EUCTR2015-002711-15-GB	A study to test the safety, tolerability and ability to maintain HIV suppression of switching from a current regimen consisting of abacavir/lamivudine (ABC/3TC) plus a third antiretroviral agent to the elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fixed-dose combination (FDC) in the HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002711-15-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002711-15-GB</a>	A1 Falsche Population
(204)	EUCTR2015-002712-32-GB	A study to test the safety, tolerability and ability to maintain HIV suppression of switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF) containing regimen to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fixed-dose combination (FDC) in the HIV-1 infected subjects aged = 60 years who are virologically suppressed. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002712-32-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002712-32-GB</a>	A1 Falsche Population
(205)	EUCTR2015-004195-30-BE	Safety study of ABX464 in HIV controlled patients treated with boosted protease inhibitor treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004195-30-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004195-30-BE</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(206)	EUCTR2016-001371-69-ES	Tenofovir DP concentrations in seminal cells and semen quality in HIV-1 infected patients receiving a TAF containing regimen. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001371-69-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001371-69-ES</a>	A1 Falsche Population
(207)	EUCTR2016-002482-54-HU	Vemurafenib (vem), cobimetinib (cobi) & atezolizumab (atezo) triplet combination in advanced melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002482-54-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002482-54-HU</a>	A1 Falsche Population
(208)	EUCTR2016-004646-29-ES	DREAM study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004646-29-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004646-29-ES</a>	A1 Falsche Population
(209)	EUCTR2016-005226-11-ES	Phase 4 clinical trial to evaluate the effect on immune recovery of antiretroviral treatment of three drugs versus two in in HIV-infected patients but not detectable in blood. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005226-11-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005226-11-ES</a>	A1 Falsche Population
(210)	EUCTR2017-000040-17-FR	Antiretroviral regimen 4 days a week. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000040-17-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000040-17-FR</a>	A1 Falsche Population
(211)	EUCTR2017-003428-61-BE	The study will test an experimental drug called B/F/TAF (bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide) fixed-dose combination (FDC) for the treatment of HIV-1 infection. The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of switching to B/F/TAF FDC in HIV-1 infected adults aged = 65 years who are virologically suppressed (HIV-1 RNA test <50 copies/mL) currently on elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide FDC or tenofovir disoproxil fumarate containing regimens. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003428-61-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003428-61-BE</a>	A1 Falsche Population
(212)	EUCTR2017-003428-61-GB	The study will test an experimental drug called B/F/TAF (bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide) fixed-dose combination (FDC) for the treatment of HIV-1 infection. The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of switching to B/F/TAF FDC in HIV-1 infected adults aged = 65 years who are virologically suppressed (HIV-1 RNA test <50 copies/mL) currently on elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide FDC or tenofovir disoproxil fumarate containing regimens. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003428-61-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003428-61-GB</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(213)	EUCTR2017-003470-14-ES	Raltegravir One Thousand two hundred vs Darunavir-cb in Immunosuppressed Patients: ROTDIP Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003470-14-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003470-14-ES</a>	A1 Falsche Population
(214)	EUCTR2017-004137-91-ES	A single-arm, open-label, multicenter phase IV trial to evaluate the efficacy and safety of elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alfa-namide as first-line treatment in naïve patients with HIV-1 infection with severe immunosuppression. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004137-91-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004137-91-ES</a>	A1 Falsche Population
(215)	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: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004750-42-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004750-42-ES</a>	A1 Falsche Population
(216)	EUCTR2018-001158-82-ES	DETOX Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001158-82-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001158-82-ES</a>	A1 Falsche Population
(217)	EUCTR2018-001358-84-FR	Bone, Inflammation, Gut and Renal Biomarkers in Antiretroviral Naïve HIV-1 positive subjects commencing Antiretroviral Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001358-84-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001358-84-FR</a>	A1 Falsche Population
(218)	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: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001645-14-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001645-14-ES</a>	A1 Falsche Population
(219)	EUCTR2018-003481-13-GB	An Open-Label, Multi-Centre, Randomised Study to Investigate Integrase Inhibitor Versus Boosted Protease Inhibitor Antiretroviral Therapy for Patients with Advanced HIV Disease -The Late Presenter Treatment Optimisation Study (LAPTOP)-. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003481-13-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003481-13-GB</a>	A1 Falsche Population
(220)	EUCTR2018-004499-36-ES	Study to assess the changes in bone health after changing from a TDF based regimen to Bictegravir-Tenofovir Alafenamide-Emtricitabine based treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004499-36-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004499-36-ES</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(221)	EUCTR2019-001961-34-FR	ANRS 173 ALTAR (ALlégement du Traitement AntiRétroviral). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001961-34-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001961-34-FR</a>	A1 Falsche Population
(222)	EUCTR2019-002245-37-NL	A study into a combination treatment for HIV-1 in which the safety, absorption and elimination of a combination pill is compared to that of the individual components. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002245-37-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002245-37-NL</a>	A1 Falsche Population
(223)	JPRN-JapicCTI-132126	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV 1 Positive, Antiretroviral Treatment- Naive Adults. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132126">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132126</a>	A1 Falsche Population
(224)	JPRN-JapicCTI-142591	A Phase 3b Open-label Study of the Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142591">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142591</a>	A1 Falsche Population
(225)	JPRN-JapicCTI-163307	Pharmacokinetic Clinical Research of EVG/COBI/FTC/TAF FDC -Food effect on Pharmacokinetic Profiles in Japanese Healthy Adult Male Volunteers-. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163307">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163307</a>	A1 Falsche Population
(226)	KCT0002936	A phase II study investigating preoperative combination strategies for immunotherapy in patients with untreated, operable ER+, HER2-negative primary breast cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002936">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002936</a>	A1 Falsche Population
(227)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042289">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042289</a>	A5 Keine RCT
(228)	NCT00537966	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537966">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537966</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(229)	NCT00855335	A Single-arm, Open-label, Study to Assess the Pharmacokinetics of Darunavir and Ritonavir, Darunavir and Cobicistat, Etravirine, and Rilpivirine in HIV-1 Infected Pregnant Women. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855335">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855335</a>	A1 Falsche Population
(230)	NCT00869557	Study of the Safety and Efficacy of Stribild Versus Atripla in Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00869557">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00869557</a>	A1 Falsche Population
(231)	NCT00892437	Safety and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir Compared to Ritonavir-boosted Atazanavir in Combination With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00892437">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00892437</a>	A1 Falsche Population
(232)	NCT01095796	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Stribild Versus Atripla in Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095796">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095796</a>	A1 Falsche Population
(233)	NCT01440569	Safety and Efficacy of Cobicistat-boosted Darunavir in HIV Infected Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440569">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440569</a>	A1 Falsche Population
(234)	NCT01497899	Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497899">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497899</a>	A1 Falsche Population
(235)	NCT01533259	Open-Label Pilot Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Raltegravir Plus Emtricitabine/Tenofovir DF Fixed-Dose Combination to the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Single-Tablet Regimen in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01533259">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01533259</a>	A1 Falsche Population
(236)	NCT01565850	D/C/F/TAF Versus COBI-boosted DRV Plus FTC/TDF in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565850">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565850</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(237)	NCT01619527	A Study to Assess the Bioequivalence of Darunavir When Co-Administered With Cobicistat Under Fed and Fasted Conditions. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619527">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619527</a>	A1 Falsche Population
(238)	NCT01694420	Treatment of Acute HIV Infection With Quad Fixed-dose Combination (FDC) Tablet. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01694420">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01694420</a>	A1 Falsche Population
(239)	NCT01705574	Safety and Efficacy of E/C/F/TDF Versus RTV-Boosted ATV Plus FTC/TDF in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Women. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705574</a>	A1 Falsche Population
(240)	NCT01721109	Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen (STR) in Adolescents. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721109">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721109</a>	A2 Falsche Intervention
(241)	NCT01780506	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya <sup>®</sup> ) Versus E/C/F/TDF (Stribild <sup>®</sup> ) in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780506">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780506</a>	A1 Falsche Population
(242)	NCT01797445	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF Versus E/C/F/TDF in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01797445">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01797445</a>	A1 Falsche Population
(243)	NCT01815736	Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Participants. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815736">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815736</a>	A1 Falsche Population
(244)	NCT01818596	Open-label Safety Study of E/C/F/TAF (Genvoya <sup>®</sup> ) in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818596">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818596</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(245)	NCT01837719	Bioequivalence Study of Individual Atazanavir and Cobicistat Compared With Atazanavir in Fixed-dose Combination With Cobicistat. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01837719">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01837719</a>	A1 Falsche Population
(246)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854775">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854775</a>	A2 Falsche Intervention
(247)	NCT01855867	HIV Non-Occupational Post-Exposure Prophylaxis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01855867">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01855867</a>	A1 Falsche Population
(248)	NCT01896622	The Interaction of Two HIV Medications With Blood Clot Medications in Healthy Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896622">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896622</a>	A1 Falsche Population
(249)	NCT01929759	Advanced Neuroimaging Evaluation of the Central Nervous System Biological Changes Associated With Efavirenz Therapy and Switch to an Elvitegravir-based Regimen. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01929759">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01929759</a>	A1 Falsche Population
(250)	NCT01968551	Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Switching From Optimized Stable Antiretroviral Regimens Containing Darunavir to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Plus Darunavir (DRV) in Treatment Experienced HIV-1 Positive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968551">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968551</a>	A1 Falsche Population
(251)	NCT02016924	Study Evaluating Pharmacokinetics (PK), Safety, and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir (ATV/co) or Cobicistat-boosted Darunavir (DRV/co) and Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected, Virologically Suppressed Pediatric Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02016924">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02016924</a>	A5 Keine RCT
(252)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(253)	NCT02180438	An Open Label Trial of Stribild for Antiretroviral (ARV)-naïve HIV-2 Infected Adults in Dakar, Senegal. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180438">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180438</a>	A1 Falsche Population
(254)	NCT02198443	Comparison of Two Combinations in Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis for HIV-1: Tenofovir/Emtricitabine (Truvada®) + Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) vs Tenofovir/Emtricitabine/Cobicistat/Elvitegravir (Stribild®). Prospective, Randomized, Open. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02198443">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02198443</a>	A1 Falsche Population
(255)	NCT02199613	Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir DF/Emtricitabine With Darunavir Treatment Simplification Strategy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199613">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199613</a>	A1 Falsche Population
(256)	NCT02203461	Changes in Insulin Resistance in Healthy Volunteers on STRIBILD® Medication. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203461</a>	A1 Falsche Population
(257)	NCT02219217	SSAT061: PK of DTG and EVT/COBI in Healthy Volunteers. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219217">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219217</a>	A1 Falsche Population
(258)	NCT02220868	Sofosbuvir, Ribavirin, for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 in HIV-Coinfected Patients Receiving Fixed Dose Co-formulation Emtricitabine/Tenofovir/Cobicistat/Elvitegravir: A Pilot Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220868">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220868</a>	A1 Falsche Population
(259)	NCT02269917	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02269917">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02269917</a>	A1 Falsche Population
(260)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276612">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276612</a>	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(261)	NCT02277600	A Phase 1 Antiretroviral Drug-Drug Interaction Study in Healthy Volunteers (DDI). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02277600">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02277600</a>	A1 Falsche Population
(262)	NCT02284035	Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284035">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284035</a>	A1 Falsche Population
(263)	NCT02307656	Taste Properties of Atazanavir and Cobicistat. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02307656">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02307656</a>	A1 Falsche Population
(264)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252</a>	A1 Falsche Population
(265)	NCT02351908	Renal Integrase Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351908">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351908</a>	A1 Falsche Population
(266)	NCT02397096	Safety and Efficacy of a Switch to MK-1439A in Human Immunodeficiency Virus (HIV-1)-Infected Participants Virologically Suppressed on an Anti-retroviral Regimen in Combination With Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (MK-1439A-024). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397096">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397096</a>	A1 Falsche Population
(267)	NCT02404233	Open Label, Pilot Study of Darunavir Boosted by Cobicistat in Combination With Rilpivirine to Treat HIV+ Naïve Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02404233">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02404233</a>	A1 Falsche Population
(268)	NCT02431247	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat FDC With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate FDC in Treatment-naïve HIV Type 1 Infected Subjects. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431247">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431247</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(269)	NCT02475135	Relative Bioavailability and Food Effect for Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed Dose Combination. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475135">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475135</a>	A1 Falsche Population
(270)	NCT02499978	Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499978">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499978</a>	A1 Falsche Population
(271)	NCT02503462	Effect of Cobicistat Versus Ritonavir Boosting on the Brain Permeation of Darunavir in HIV-infected Individuals. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02503462">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02503462</a>	A1 Falsche Population
(272)	NCT02565888	A Drug-drug Interaction Study Between Daclatasvir and Atazanavir/Ritonavir or Atazanavir/Cobicistat. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02565888">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02565888</a>	A1 Falsche Population
(273)	NCT02578550	A Bioequivalence Study of Darunavir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide, in the Presence of Cobicistat in Healthy Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578550">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578550</a>	A1 Falsche Population
(274)	NCT02589158	SSAT067 PK of Atazanavir/Cobicistat and Darunavir/Cobicistat. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589158">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589158</a>	A1 Falsche Population
(275)	NCT02600819	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Adults on Chronic Hemodialysis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600819">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600819</a>	A1 Falsche Population
(276)	NCT02603107	Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603107">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603107</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(277)	NCT02616029	Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Infected Adults Harboring the Archived Isolated NRTI Resistance Mutation M184V/M184I. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616029">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616029</a>	A1 Falsche Population
(278)	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. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616783">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616783</a>	A1 Falsche Population
(279)	NCT02625207	THE EFFECT OF CYP3A5 GENOTYPE ON THE PHARMACOKINETICS OF MARAVIROC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625207">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625207</a>	A1 Falsche Population
(280)	NCT02639546	Safety and Pharmacokinetics of Cobimetinib in Pediatric and Young Adult Participants With Previously Treated Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639546">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639546</a>	A2 Falsche Intervention
(281)	NCT02652624	Safety and Efficacy of Switching to a FDC of B/F/TAF From E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FTC/TDF in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652624">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652624</a>	A1 Falsche Population
(282)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02660905">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02660905</a>	A1 Falsche Population
(283)	NCT02661373	First-in-Human Study of an Oral Plasmodium Falciparum Plasma Membrane Protein Inhibitor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661373">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661373</a>	A1 Falsche Population
(284)	NCT02697851	Pharmacokinetic Effect of Evotaz/Microgynon Co-administration. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697851">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697851</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(285)	NCT02735863	ABX464 in Fully Controlled HIV Infected Patients Treated With Boosted Protease Inhibitor Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02735863">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02735863</a>	A1 Falsche Population
(286)	NCT02771249	Impact of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid on the Steady State Pharmacokinetics of Dolutegravir and Darunavir Boosted With Cobicistat in Healthy Volunteers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771249">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771249</a>	A1 Falsche Population
(287)	NCT02818348	Clinical Trial to Evaluate Drug-drug Interactions Between Darunavir/Cobicistat and Etravirine in Hiv- Infected Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818348">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818348</a>	A1 Falsche Population
(288)	NCT02859558	Early ART to Limit Infection and Establishment of Reservoir. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02859558">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02859558</a>	A1 Falsche Population
(289)	NCT02908672	A Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated BRAFv600 Mutation-Positive Patients With Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02908672">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02908672</a>	A1 Falsche Population
(290)	NCT02926456	Study in HIV1-Positive, Viro-suppressed Patients Currently in Treatment With Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors (PI/r) Starting Cobicistat-Boosted Darunavir (DRV/c - Rezolsta). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926456">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926456</a>	A1 Falsche Population
(291)	NCT02984852	Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Fixed-dose Combination Tablet Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) as a Whole Tablet, as a Split Tablet, and as Crushed Tablet in Healthy Adult Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02984852">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02984852</a>	A1 Falsche Population
(292)	NCT02987530	National Multicenter Trial Evaluating Two Treatments in Patients With Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987530">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987530</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(293)	NCT02993237	Study to Assess the Acceptability/Swallowability of DRV-Containing FDC Tablets in HIV-1 Infected Adolescents, Using Matching Placebo Tablets. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993237">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993237</a>	A2 Falsche Intervention
(294)	NCT02998320	Evaluation of Compliance With Treatment by Genvoya in HIV Post-exposure Prophylaxis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998320">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998320</a>	A1 Falsche Population
(295)	NCT03042390	Study of the Effectiveness and Safety of Darunavir/Cobicistat (DRV/c) Containing Regimens in Routine Clinical Practice. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03042390">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03042390</a>	A1 Falsche Population
(296)	NCT03045861	Safety and Efficacy Study of GSK2838232 in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045861">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045861</a>	A1 Falsche Population
(297)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067285">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067285</a>	A1 Falsche Population
(298)	NCT03123848	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics (PK) of Darunavir (DRV) and Cobicistat (COBI) After a Single Oral Administration of Darunavir/Cobicistat Fixed-Dose Combination in Healthy Japanese Adult Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123848">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123848</a>	A1 Falsche Population
(299)	NCT03143751	Continuous Hyperosmolar Therapy for Traumatic Brain-injured Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03143751">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03143751</a>	A1 Falsche Population
(300)	NCT03163277	Using Less Neurotoxic Drugs in Patients With HAND (MARAND-X). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03163277">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03163277</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(301)	NCT03227861	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of (D/C/F/TAF) Once Daily Fixed Dose Combination (FDC) Regimen in Newly Diagnosed, Antiretroviral Treatment-naive Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected Participants Receiving Care in a Test and Treat Model of Care. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227861">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227861</a>	A1 Falsche Population
(302)	NCT03275701	Evaluating BMD in Participants $\geq$ 50 Years Old Switching From EVG/COBI/FTC/TAF or EVG/COBI/FTC/TDF to ABC/DTG/3TC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275701">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275701</a>	A1 Falsche Population
(303)	NCT03405935	A Study to Evaluate Switching From an E/C/F/TAF FDC Regimen or a TDF Containing Regimen to B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405935">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405935</a>	A1 Falsche Population
(304)	NCT03425994	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Maintenance Treatment for HIV/HBV-coinfection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425994">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425994</a>	A1 Falsche Population
(305)	NCT03447873	Tripe Versus Dual Antiretroviral Therapy in HIV-infected Patients With Virological Suppression (Tridual). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447873">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447873</a>	A1 Falsche Population
(306)	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: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03493568">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03493568</a>	A1 Falsche Population
(307)	NCT03549312	Switch to Genvoya Followed by HCV Therapy With Eplclusa Followed by Simplification of HIV Therapy With Biktarvy in Patients With HIV-HCV Co-Infected Subjects on Opioid Substitution Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549312">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549312</a>	A1 Falsche Population
(308)	NCT03577470	An Italian Observation of Antiretroviral Treatment in Participants Taking Darunavir/ Cobicistat Plus Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Fumarate. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03577470">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03577470</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(309)	NCT03683524	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 MUTATIONS. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03683524">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03683524</a>	A1 Falsche Population
(310)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685500">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685500</a>	A1 Falsche Population
(311)	NCT03693508	A Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Elvitegravir / Cobicistat / Emtricitabine / Tenofovir Alafenamide as a First-line Treatment in Naïve Patients With HIV-1 Infection With Severe Immunosuppression. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693508">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693508</a>	A1 Falsche Population
(312)	NCT03858491	Pharmacokinetic Boosting of Osimertinib. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03858491">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03858491</a>	A1 Falsche Population
(313)	NCT03864406	Impact of Steady State Cobicistat and Darunavir/Cobicistat on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamic of Oral Anticoagulants (Rivaroxaban, Apixaban) in Health Volunteers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03864406">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03864406</a>	A1 Falsche Population
(314)	NCT04006704	Study to Assess the Acceptability of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) Tablets in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected Pediatric Participants, Using Matching Placebo Tablets. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04006704">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04006704</a>	A1 Falsche Population
(315)	NCT04064632	RPV+DRV/Cobi Dual Therapy in Subjects With HIV Controlled Infection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04064632">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04064632</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(316)	NCT04069221	Absolute BA and OZ439 PK Effect of Different OZ439 Dose Volumes and Cobicistat Co-administration Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04069221">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04069221</a>	A1 Falsche Population
(317)	NCT04079179	Cobimetinib in Refractory Langerhans Cell Histiocytosis (LCH), and Other Histiocytic Disorders. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04079179">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04079179</a>	A2 Falsche Intervention
(318)	NCT04208061	A Study of Darunavir in Combination With Cobicistat or Ritonavir, and Dabigatran Etexilate in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04208061">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04208061</a>	A1 Falsche Population
(319)	NCT04236453	A Study in Healthy Participants to Assess the Effect of Darunavir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide in the Presence of Cobicistat When Administered as a Fixed Dose Combination (Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide) Compared to the Co-administration of the Separate Agents. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04236453">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04236453</a>	a1 Falsche Population
(320)	NCT04252274	Efficacy and Safety of Darunavir and Cobicistat for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04252274">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04252274</a>	A2 Falsche Intervention
(321)	NCT04263350	A Study to Examine the Acceptable Taste and to Estimate the Amount of Atazanavir and Cobicistat in the Body When Taken as a Combination Product Versus When Taken as Separate Products at the Same Time. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04263350">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04263350</a>	A1 Falsche Population
(322)	NL7766	Research into lower dosing of tofacitinib (Xeljanz®) when used in combination with cobicistat (Tybost®), a drug that reduces drug breakdown. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL7766">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL7766</a>	A2 Falsche Intervention
(323)	PER-017-17	A5354/EARLIER (EARLY ART TO LIMIT INFECTION AND ESTABLISHMENT OF RESERVOIR). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-17">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-17</a>	A1 Falsche Population
(324)	PER-054-16	MERLIN Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-054-16">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-054-16</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(325)	PER-066-14	PROJECT “¿SABES?”. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-066-14">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-066-14</a>	A1 Falsche Population

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-49 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 4-49 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-49 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS0128

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	Titel  Zusammenfassung	Eine Phase II/III, multizentrische, offene, mehrere Kohorten umfassende, zweiteilige Studie zur Evaluierung der PK, Sicherheit und Wirksamkeit von COBI als Booster von ATV oder DRV in Kombination mit einem Backbone bei HIV-1-infizierten, antiretroviral vorbehandelten, virologische supprimierten pädiatrischen Patienten. Der Studiensponsor ist Gilead Sciences.
	<b>Einleitung</b>	
2	Hintergrund	Eine HIV-1-Infektion ist eine lebensbedrohliche und schwere Erkrankung mit etwa 37 Millionen Infizierten weltweit, darunter ungefähr 2,1 Millionen Kinder unter 15 Jahren.  Therapeutische Strategien zur Behandlung von HIV-1-Infektionen bei Erwachsenen und Kindern wurden durch die Verfügbarkeit von hochaktiven antiretroviralen Therapien signifikant verbessert; die Einführung hochaktiver antiretroviraler Therapien war mit einem dramatischen Rückgang der mit AIDS verbundenen Morbidität und Mortalität verbunden.  Die Standardtherapie von HIV-1-Infektionen besteht aus der Kombination verschiedener antiretroviraler Substanzen mit dem Ziel der Unterdrückung der Virusreplikation. Die Leitlinien für die Verwendung antiretroviraler Wirkstoffe bei pädiatrischen Patienten mit HIV-Infektion aus dem Jahr 2018 empfehlen im Allgemeinen die Verwendung von zwei NRTI in Kombination mit einem dritten Wirkstoff (NNRTI, geboosterter PI oder INI) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit HIV-Infektion in Abhängigkeit vom Alter und der Geschlechtsreife bei Jugendlichen.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>COBI wurde ausführlich an Erwachsenen mit HIV-1-Infektion getestet und ist in den USA und der EU als Bestandteil von EVG/COBI/FTC/TAF bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 35 kg zugelassen.</p> <p>Die Studie GS0128 ist eine Phase II/III-Studie zur Untersuchung von PK, Sicherheit und Wirksamkeit von ATV/co oder DRV/co in Kombination mit einem Backbone bei HIV-1-infizierten, antiretroviral vorbehandelten, virologisch supprimierten pädiatrischen Patienten.</p>
<b>Methoden</b>		
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<p><u>Diagnose und Kriterien für den Einschluss in die Studie</u></p> <p>Es wurden bislang mit HIV-1 infizierte, antiretroviral vorbehandelte, virologisch suppressierte pädiatrische Patienten in Studienzentren in USA und Thailand rekrutiert.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV-1-infizierte, antiretroviral vorbehandelte, virologisch suppressierte, männlich und weibliche Patienten im Alter von drei Monaten bis &lt;18 Jahren zur Tag 1 Visite (gemäß den Anforderungen der entsprechenden Kohorte)</li> <li>• Fähig, eine unterschriebene Einverständniserklärung vor dem Screening abzugeben</li> <li>• Elternteil oder Mentor, fähig eine unterschriebene Einverständniserklärung vor dem Screening abzugeben</li> <li>• Gebärfähige Frauen mit negativem Serum-Schwangerschaftstest</li> <li>• Männliche und weibliche Patienten mit Gebärpotenzial, die heterosexuellen Geschlechtsverkehr haben, stimmen zu, protokollspezifische Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden</li> <li>• Stillende Frauen stimmen zu, das Stillen zu beenden, bevor das Studienmedikament verabreicht wird</li> <li>• Gewicht zum Zeitpunkt des Screenings für die Kohorten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kohorte 1 (12 bis &lt;18 Jahre alt): ≥25 kg</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kohorte 2, Gruppe 1 (6 bis &lt;12 Jahre alt): <math>\geq 25</math> kg</li> <li>○ Kohorte 2, Gruppe 2 (6 bis &lt;12 Jahre alt): 15 bis &lt;25 kg</li> <li>○ Kohorte 3 (3 bis &lt;6 Jahre alt): TBD (Gewicht wird auf Basis der Sicherheits- und PK-Daten von Part A Kohorte 2 festgelegt)</li> <li>○ Kohorte 4 (3 Monate bis &lt;3 Jahre alt): TBD (Gewicht wird auf Basis der Sicherheits- und PK-Daten von Part A und B Kohorte 2 und Part A Kohorte 3 festgelegt)</li> <li>● Adäquate Nierenfunktion: eGFR (Schwartz) <math>\geq 90</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>● Männliche und weibliche Patienten mit Gebärpotenzial vor Studienbeginn oder im Laufe der Studie, stimmen zu, während der Studienbehandlung hocheffiziente Verhütungsmethoden anzuwenden oder während des gesamten Studienzeitraums und 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienbehandlung auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten</li> <li>● Adäquate hämatologische Funktion (absolute Zahl neutrophiler Granulozyten <math>\geq 500</math> Zellen/mm<sup>3</sup>; Thrombozyten <math>\geq 50.000</math>/mm<sup>3</sup>; Hämoglobin <math>\geq 8,5</math> g/dL)</li> <li>● Adäquate hepatische Funktion (Lebertransaminasen [AST und ALT] <math>\leq 5</math> x ULN; Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5</math> mg/dL oder normales direktes Bilirubin)</li> <li>● Plasma HIV-1-RNA Konzentration (mindestens zwei konsekutive Messungen im Abstand von mindestens vier Wochen) auf einem nicht nachweisbaren Level, jedoch bei nicht mehr als 75 Kopien/mL. Eine dieser Proben musste mindestens drei Wochen vor dem Screening entnommen worden sein.</li> <li>● Stabiles antiretrovirales Regime, bestehend aus zwei NRTI und entweder ATV/r einmal täglich oder DRV/r einmal oder zweimal täglich gemäß Fachinformation für mindestens drei Monate vor dem Screening. Patienten unter Behandlung mit DRV/r dürfen keine Vorgeschichte von DRV-Resistenz assoziierten Mutationen aufweisen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/mL zum Zeitpunkt des Screenings. Patienten mit einer Vorgeschichte einer virologischen Suppression unter der Nachweisgrenze aber mit nachweisbarer Virämie zum Zeitpunkt des Screenings können eingeschlossen werden, falls ein zweiter HIV-1-RNA Test eine HIV-1-RNA Konzentration <math>\geq 50</math> Kopien/mL nicht bestätigt</li> <li>• Bereitschaft und Fähigkeit alle Studienanforderungen zu erfüllen</li> <li>• Keine opportunistischen Infektionen innerhalb von 30 Tage vor Studieneintritt</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CD4-Zellzahl &lt;200 Zellen/<math>\mu</math>L zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>• Diagnose einer neuen AIDS-definierenden Erkrankung innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening</li> <li>• Lebenserwartung &lt;1 Jahr</li> <li>• Anhaltende schwere Infektionen zum Zeitpunkt des Screenings, die die Einnahme von systemischen Antibiotikatherapien erfordern</li> <li>• Nachweis einer aktiven Lungentuberkulose oder extrapulmonalen Krankheit innerhalb von drei Monaten vor dem Screening bei Patienten im Alter von &gt;6 Monaten oder zu jeglicher Zeit vor dem Screening bei Patienten im Alter von &lt;6 Monaten</li> <li>• Voraussichtliche, erforderliche Rifampicin-Behandlung während der Teilnahme an der Studie; prophylaktische Isoniazid-Therapie für latente Tuberkulose war erlaubt</li> <li>• Aktive HCV-Infektion. Patienten mit positivem HCV-Antikörper und ohne nachweisbare HCV-RNA durften nicht eingeschlossen werden</li> <li>• HBV Oberflächen-Antigen positiv oder Evidenz für aktive HBV-Infektion. Patienten mit positivem HBV Oberflächen-Antikörper und keiner Evidenz einer aktiven HBV-Infektion durften nicht eingeschlossen werden</li> <li>• Patienten mit klinisch signifikantem abnormem EKG</li> <li>• Jegliche schwere oder aktive klinische oder psychiatrische Erkrankung, die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach Ansicht des Prüfarztes die Behandlung, Bewertung oder Einhaltung des Protokolls beeinträchtigt hätten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit dekompensierter Zirrhose (d. h. Aszites, Enzephalopathie, etc.)</li> <li>• Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem Screening) oder bestehende Malignität außer kutanes KS, Basalzellkarzinom oder reseziertes, nicht-invasives kutanes Plattenepithelkarzinom. Patienten mit durch Biopsie bestätigtem kutanem KS waren geeignet, durften allerdings innerhalb 30 Tage vor Baseline keine systemische Therapie für KS erhalten, und es durfte auch nicht erwartet werden dass sie eine systemische Therapie während der Studie benötigen</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>• Aktueller Alkohol- oder Substanzgebrauch, der nach Meinung des Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt</li> <li>• Vorgeschichte einer maßgeblichen Arzneimittelüberempfindlichkeit oder -allergie</li> <li>• Bekannte Allergien gegen Inhaltsstoffe der Studienbehandlung</li> <li>• Teilnahme in anderen klinischen Studien mit Einnahme eines Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen vor Baseline</li> <li>• Teilnahme in anderen klinischen Studien, einschließlich Beobachtungsstudien, während der Studienteilnahme ohne Zustimmung des Sponsors</li> <li>• Erhalt einer andauernden Therapie mit Medikamenten, die nicht zusammen mit COBI oder einer Komponente des Backbone oder mit RTV (siehe jeweilige Fachinformation bzw. Prüfarztinformation) eingenommen werden sollten. Die Einnahme jeglicher folgender Medikamente muss mindestens 21 Tage vor Baseline und während der Studienphase unterbrochen werden:</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	
		Medikamenten- klasse	Verbotene Wirkstoffe
		Säurereduzierende Medikamente (H <sub>2</sub> - Rezeptor Antagonisten und Protonenpumpen- Inhibitoren)	H <sub>2</sub> -Rezeptor Antagonisten und Protonenpumpen- Inhibitoren sollten nicht bei Patienten <6 Jahre alt eingesetzt werden und/oder bei Patienten <40 kg Körpergewicht, die ATV erhalten
		Alpha-adrenerge Rezeptor- Antagonisten	Alfuzosin
		Antibiotika	Telithromycin
		Antikonvulsiva	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin
		Antimykotika	Voriconazol
		Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin
		Mittel gegen Mykobakterien	Rifampin, Rifapentin, Rifabutin
		Antiretrovirale	Jegliche Substanz, die nicht Teil der Studienmedikation ist
		Antiarrhythmika	Amiodaron, Quindin, Dronedaron
		Antipsychotika	Lurasidon
		Kalziumkanalblocker	Bepridil
		Direkte orale Antikoagulanzen	Apixaban, Rivoraxoban
		Ergotaminderivate	Ergotamin, Ergonovin Dihydroergotamin Methylergonovin Ergometrin
		Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen	Cisaprid
		Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung	Johanniskraut, Echinacea
		HMG-CoA- Reduktase- Inhibitoren	Simvastatin, Lovastatin, Cerivastatin
		Neuroleptika	Pimozid

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation						
		<table border="1" data-bbox="901 275 1391 548"> <tr> <td data-bbox="901 275 1145 347">Sedativa/Hypnotika</td> <td data-bbox="1145 275 1391 347">Midazolam, Triazolam</td> </tr> <tr> <td data-bbox="901 347 1145 474">Phosphodiesterase-5 Inhibitoren</td> <td data-bbox="1145 347 1391 474">Sildenafil zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertension</td> </tr> <tr> <td data-bbox="901 474 1145 548">Topoisomerase Inhibitoren</td> <td data-bbox="1145 474 1391 548">Irinotecan</td> </tr> </table> <p data-bbox="901 593 1204 627"><u>Gründe für Studienabbruch:</u></p> <ul data-bbox="901 638 1391 1243" style="list-style-type: none"> <li>• Interkurrente Erkrankungen, die nach dem Urteil des Prüfarztes einen wesentlichen Einfluss auf die Bewertung des klinischen Zustands hat</li> <li>• Nicht akzeptable Toxizität oder Toxizität, die nach dem Urteil des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten die studienspezifischen Prozeduren fortzuführen oder als nicht für im besten Interesse des Patienten bewertet wird</li> <li>• Fehlende Wirksamkeit (virologisches Versagen)</li> <li>• Wunsch des Patienten</li> <li>• Non-Compliance des Patienten</li> <li>• Schwangerschaft während der Studie</li> <li>• Abbruch der Studie auf Antrag von Gilead, einer Aufsichtsbehörde oder des Ethikkomitees</li> </ul>	Sedativa/Hypnotika	Midazolam, Triazolam	Phosphodiesterase-5 Inhibitoren	Sildenafil zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertension	Topoisomerase Inhibitoren	Irinotecan
Sedativa/Hypnotika	Midazolam, Triazolam							
Phosphodiesterase-5 Inhibitoren	Sildenafil zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertension							
Topoisomerase Inhibitoren	Irinotecan							
4	Intervention	<p data-bbox="901 1265 1391 1512">COBI 150 mg (verabreicht als 2 x 75 mg Tabletten oder 1 x 150 mg Tablette) wird einmal täglich oral zu einer Mahlzeit in Kombination mit ATV (150 mg, 200 mg oder 300 mg in Abhängigkeit vom Körpergewicht) oder DRV (75 mg, 400 mg oder 600 mg in Abhängigkeit vom Körpergewicht) eingenommen.</p> <p data-bbox="901 1512 1391 1792">Bei allen Patienten muss das Backbone zwei NRTI beinhalten. Das Backbone kann auch einen zusätzlichen antiretroviralen Wirkstoff beinhalten, jedoch nicht einen der folgenden: Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, zweifach PI Regime, Raltegravir, Elvitegravir, Efavirenz, Nevirapin, Delavirdin, Maraviroc, Etravirin, Rilpivirin, Dolutegravir, und antiretrovirale Prüfpräparate.</p>						
5	Ziele	<p data-bbox="901 1809 1391 1982">Ziel der Studie ist die Evaluierung der PK, Sicherheit und Wirksamkeit von COBI als Booster von ATV oder DRV in Kombination mit einem Backbone bei HIV-1-infizierten, antiretroviral vorbehandelten, virologische supprimierten pädiatrischen Patienten.</p>						

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Primäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluierung der Steady-State PK und Bestätigung der Dosierung von ATV/co oder DRV/co bei HIV-1-infizierten, antiretroviral vorbehandelten, virologisch supprimierten pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis &lt;18 Jahren</li> <li>• Evaluierung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von ATV/co oder DRV/co, beides in Kombination mit einem Backbone, nach 48 Wochen bei HIV-1-infizierten, antiretroviral vorbehandelten, virologisch supprimierten pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis &lt;18 Jahren</li> </ul> <p><u>Sekundäres Zielkriterium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluierung der Sicherheit, Verträglichkeit und antiretroviralen Aktivität der Langzeitbehandlung mit ATV/co oder DRV/co, beides in Kombination mit einem Backbone, bei HIV-1-infizierten, antiretroviral vorbehandelten, virologisch supprimierten pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis &lt;18 Jahren</li> </ul>
7	Fallzahlbestimmung	<p>Es wurden historische Daten zu Erwachsenen verwendet.</p> <p>14 ATV-Patienten und 8 DRV-Patienten würden zu mindestens 86% bzw. 90% Power führen, um zu zeigen, dass die AUC<sub>tau</sub> von ATV/co oder DRV/co bei pädiatrischen Patienten vergleichbar zur AUC<sub>tau</sub> bei Erwachsenen ist. Zur Berechnung der Stichprobengröße wurde eine intersubjektive SD (natürliche log-Skala) von 0,38 ng•hr/mL für ATV AUC<sub>tau</sub> (basierend auf 64 Erwachsenen aus den Studien GS-US-216-0110, GS-US-216-0114 und GS-US-216-0105) und von 0,3 ng•hr/mL für DRV AUC<sub>tau</sub> (basierend auf PK-Daten von 298 Erwachsenen aus der Studie GS-US-216-0130) angenommen. Es wurde davon ausgegangen, dass äquivalente Bewertungen unter Verwendung von einseitigen Tests jeweils zum alpha-Level von 0,05 durchgeführt werden, und die Äquivalenz-Grenzen zwischen 70% und 143% liegen.</p> <p>Zudem wurde angenommen, dass eine Stichprobe von 14 ATV-Patienten eine Power von &gt;99% liefert, um ein 95%-KI zwischen 60% und 140% für den geometrischen MW von CL/F unter der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Annahme eines Koeffizienten der Variation von 31,8% für die ATV-Clearance (basierend auf der Studie GS-US-216-0110). Für eine Stichprobe von 8 DRV-Patienten wurde angenommen, dass eine Power von $\geq 78\%$ erreicht wird, um ein 95%-KI zwischen 60% und 140% für den geometrischen MW von CL/F unter der Annahme eines Koeffizienten der Variation von 35,7% für die DRV-Clearance (basierend auf PK-Daten aus der Studie GS-US-216-0130).
8	Zuordnungsmethode	Es fand keine Zuordnung zu bestimmten Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Alle Patienten erhielten ATV/co bzw. DRV/co in Kombination mit zwei NRTI.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (offen).
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<u>Kleinste Analyseeinheit:</u> Patient
11	Statistische Methoden	<p>Nach Verfügbarkeit von PK-Daten der Patienten aus Part A Kohorte 1 wurde für das IDMC eine Analyse durchgeführt, mit dem Ziel einen statistischen Bericht zur Überprüfung und Feststellung, ob das Screening für Part B Kohorte 1 und Part A Kohorte 2 eingeleitet werden kann, vorzulegen.</p> <p>Die erste Interimanalyse basiert auf allen bis zum 1. Juni 2018 gesammelten Daten von 22 Patienten in Part A Kohorte 1 Weitere Interimanalysen werden ggf. durchgeführt. Die finale Analyse wird durchgeführt, nachdem alle Patienten die Studie entweder beendet haben oder dauerhaft abgebrochen haben.</p> <p>Die Software, die für alle statistischen Analysen verwendet wurde war SAS<sup>®</sup> Version 9.4.</p> <p><b>Analysepopulationen:</b>  <u>All Enrolled Analyse-Set:</u>  Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen.  <u>Full-Analysis-Set:</u>  Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeitsanalysen)  <u>Safety-Analyse-Set:</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen)</p> <p><u>Intensiv-PK Analyse-Set:</u></p> <p>Alle Patienten aus Part A Kohorte 1, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und für die ein Steady-State PK Profil zur Tag 10 Intensiv-PK-Visite (definiert als nicht-fehlende AUC<sub>tau</sub> oder C<sub>max</sub> für den jeweiligen Analyten [ATV, DRV, COBI]; Analyse-Set wird für jeden Analyten separat definiert) vorliegt.</p> <p><u>PK Substudien Analyse-Set:</u></p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und für die mindestens eine Konzentrationsbeobachtung eines Analyten vorliegt.</p> <p><b>Wirksamkeitsanalyse:</b></p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil Patienten mit HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/mL zu Woche 24 und 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus</li> <li>• Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA &lt;50 zu Woche 12, 24, 48 und alle 12 Wochen mittels Missing=Excluded</li> <li>• Veränderung der CD4-Zellzahl und Prozentsätze zu Woche 12 und 48 und danach alle 12 Wochen</li> </ul> <p><u>Methoden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 95%-KI für Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/mL wurden mit der exakten Methode nach Clopper-Pearson berechnet.</li> <li>• Veränderungen der HIV-1-RNA-Level, CD4-Zellzahlen und Prozentsätze zu Baseline und Veränderung wurden unter den Beobachtungsdaten deskriptiv zusammengefasst.</li> </ul> <p><u>Veränderungen gegenüber dem Protokoll:</u></p> <p>Für die Interimanalyse wurden die folgenden zwei Endpunkte nicht ausgewertet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung gegenüber Baseline für log<sub>10</sub> HIV-RNA, da Patienten in Part A Kohorte 1 zum Zeitpunkt des Screening virologisch supprimiert waren</li> <li>• Zeit bis zum virologischen Versagen, da der Snapshot-Algorithmus zur</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bestimmung der Wirksamkeit basierend auf FDA sowie CHMP HIV Guideline als geeignet angesehen wird</p> <p><b>Analyse der Sicherheit:</b>            Safety-Daten wurden bis 30 Tage nach dauerhaftem Abbruch der Studienbehandlung gesammelt            UE und Laborabweichungen wurden nach MedDRA kodiert und in vier verschiedene Schweregrade eingeteilt.</p> <p><u>Methoden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, Grad 3 oder 4 UE, SUE, zum Therapieabbruch führende UE und weitere Gruppierungen wurden zusammengefasst</li> <li>• Baseline und Änderungen von Baseline in eGFR wurden mit Hilfe deskriptiver Methoden zusammengefasst. Berechnungen zu den Änderungen in der eGFR wurden mit der Schwartz-Methode oder einer angepassten Schwartz-Formel berechnet.</li> </ul> <p><b>Analyse der PK:</b>  <u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PK-Parameter der <math>AUC_{\tau}</math> von ATV und DRV zu Tag 10</li> <li>• PK-Parameter der <math>C_{\max}</math>, <math>C_{\tau}</math> und <math>CL/F</math> von ATV und DRV; <math>AUC_{\tau}</math>, <math>C_{\max}</math>, <math>C_{\tau}</math>, <math>CL/F</math> und <math>Vz/F</math> von COBI zu Tag 10</li> </ul> <p><u>Methoden:</u>            Deskriptive Statistiken (Fallzahl, MW, SD, Variationskoeffizient [%CV], Minimalwert, Median, Maximalwert, Q1 und Q3) wurden für die PK Konzentrationsdaten präsentiert. Die Anzahl der Patienten mit Werten unter der Quantifizierbarkeitsgrenze wurden zu jedem Zeitpunkt präsentiert.</p>
	<b>Resultate</b>	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle	Siehe Flow-Chart

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
13	Aufnahme / Rekrutierung	Screening erster Patient: 16. Januar 2014 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 30. Mai 2018 Datenschnitt dieses Interimberichts: 48 Wochen
<p>a: TREND Statement <a href="http://www.cdc.gov/trendstatement/">www.cdc.gov/trendstatement/</a> /co=Geboostert mit Cobicistat, /r=Geboostert mit Ritonavir, AIDS= Erworbenes Immundefektsyndrom, ALT=Alanin-Aminotransferase, AST=Aspartat-Aminotransferase, ATV=Atazanavir, AUC=Area Under the Curve, CD4=Cluster of Differentiation 4, CHMP=Committee for Medicinal Products for Human Use, CL/F=Scheinbare orale Clearance nach Verabreichung des Medikaments (Dosis/AUC<sub>inf</sub>), COBI=Cobicistat, CV=Variationskoeffizient, DRV=Darunavir, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, EKG=Elektrokardiogramm, EU=Europäische Union, EVG=Elvitegravir, FDA=Food and Drug Administration, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCV=Hepatitis-C-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HMG-CoA=3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A, IDMC=Independent Data Monitoring Committee, INI=Integrase-Inhibitor, KI=Konfidenzintervall, KS=Kaposi-Sarkom, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, MW=Mittelwert, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PI=Protease-Inhibitor, PK=Pharmakokinetik, RNA=Ribonukleinsäure, RTV=Ritonavir, SAS=Statistical Analysis System, SD=Standardabweichung, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofovirafenamid, TREND=Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design, UE=Unerwünschtes Ereignis, ULN=Obergrenze des Normbereichs</p>		

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

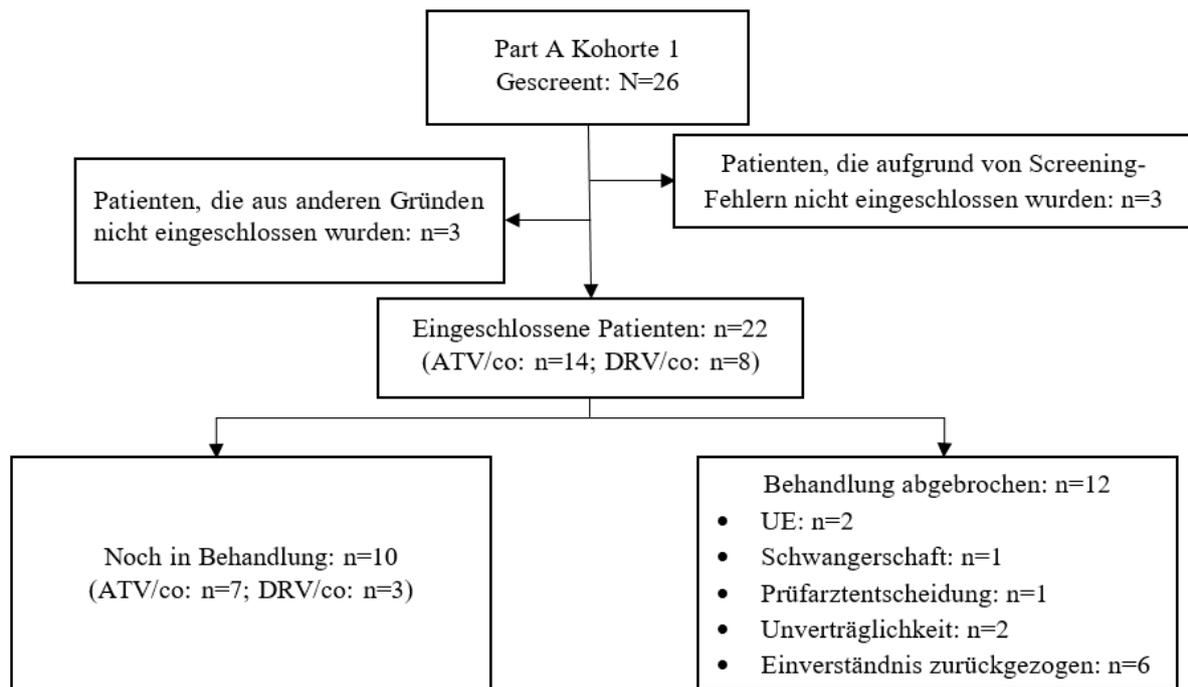


Abbildung 7: Flow-Chart der Studie GS0128 (Part A Kohorte 1)

/co=Geboostert mit Cobicistat, ATV=Atazanavir, DRV=Darunavir, UE=Unerwünschtes Ereignis

**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 4-50 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

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

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

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

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---



---

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

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---



---

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

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

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

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

---

2.

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

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

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

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

*Beispiele zu a und b:*

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

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

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

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

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

*Zulässige Gründe sind:*

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

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht 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.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

---



---

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

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

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

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

---

---

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

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

Begründung für die Einstufung:

---

---