Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibalizumab (Trogarzo®)

Theratechnologies Europe Limited

Modul 4 A

Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.08.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 11
Abkürzungsverzeichnis 12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 16
4.2 Methodik 28
4.2.1 Fragestellung 28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 32
4.2.3 Informationsbeschaffung 40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 41
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 47
4.2.5.3 Meta-Analysen 53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 61
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 63
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 64
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 65
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 67
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 68
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 68
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 72
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 75

4.3.2 Weitere Unterlagen ... 75
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 75
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 75
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 76
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 76
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 76
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 79
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 79
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 79
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 79
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 80
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 81
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 81
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 82
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 83
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 83
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 83
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 83
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 86
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 90
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 92
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 95
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 95
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 115
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 115
4.3.2.3.3.1 Virologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen (OSS ≤ 2) ... 117
4.3.2.3.3.2 Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen (OSS ≤ 2) ... 122
4.3.2.3.3.3 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 148
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 166
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 167
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 167
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 170
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 176
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 176
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 176
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 176

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 177
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 177
4.6 Referenzliste 178
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 186
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 197
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 201
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 203
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 329
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 380
Anhang 4-G : Therapiebedingte Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) 393

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien für RCT mit Ibalizumab 18
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Ibalizumab 19
Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit der zVT 20
Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene 23
Tabelle 4-5: Berechnung Gesamt-Suszeptibilitäts-Scores (OSS) 30
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs mit Ibalizumab 35
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Ibalizumab 36
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit der zVT 39
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 71
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 74

Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> ... 74
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 76
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 77
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 77
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 78
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 78
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 80
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 81
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 81
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 82
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83
Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
Tabelle 4-37: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 93
Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 96
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen ... 103
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT Population, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen ... 105
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Krankheitsmerkmale (ITT Population, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen ... 107
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 115
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Virologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen ... 117
Tabelle 4-44: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 24 (EOS) (Studie TMB-301, ITT-Population) – Weitere Untersuchungen ... 119

Tabelle 4-45: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 (Studie TMB-311, ITT-Population) – Weitere Untersuchungen 119

Tabelle 4-46: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 (Studien TMB-301 und TMB-311, ITT-Population) – Weitere Untersuchungen 120

Tabelle 4-47: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 (ITT-Population) – Weitere Untersuchungen 121

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen 122

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit aus den Studien TMB-301 und TMB-311 (Kohorte 1 Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossen waren und Kohorte 2) (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen 125

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit aus den Studien TMB-301 und TMB-311 (Kohorte 1 Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossen waren und Kohorte 2) (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2, keine Verwendung von Entry-Inhibitoren) – weitere Untersuchungen 126

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit aus der Studie TNX-355.03 (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen 128

Tabelle 4-52: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – Weitere Untersuchungen 129

Tabelle 4-53: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse Studie TMB-301 und TMB-311 (Kohorte 1 Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossen waren, und Kohorte 2) (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen 131

Tabelle 4-54: Therapiebedingte Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms, die bei mindestens 10 % in einer Patientengruppe in Studie TMB-301 und TMB-311 (Kohorte 1 Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossen waren, und Kohorte 2) aufgetreten sind (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen 133

Tabelle 4-55: Therapiebedingte Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms, die bei mindestens 10 % der Placebo-Patienten in Studie TNX-355.03 aufgetreten sind (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen 135

Tabelle 4-56: Therapiebedingte schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms, die bei mindestens 5 % in einer Patientengruppe in Studie TMB-301 und TMB-311 (Kohorte 1 Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 und Kohorte 2) aufgetreten sind (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen 138

Tabelle 4-57: Therapiebedingte schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms, die bei mindestens 5 % der Placebo-Patienten in Studie TNX-355.03 aufgetreten sind (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen 139

Tabelle 4-58: Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4 nach Systemorganklasse und Preferred Term, die bei mindestens 5 % einer Patientengruppe in den Studien TMB-301 und TMB-311 (Kohorte 1 Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossen waren, und Kohorte 2) aufgetreten sind (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – Weitere Untersuchungen 140

Tabelle 4-59: Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4 nach Systemorganklasse und Preferred Term, die bei mindestens 5 % der Patienten im Placebo-Arm der Studie TNX-355.03 aufgetreten sind (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – Weitere Untersuchungen 142

Tabelle 4-60: Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen, nach Systemorganklasse und Preferred Term, die in n>0 Personen in einer Patientengruppe in Studie TMB-301 oder TMB-311 (Kohorte 1 Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossen waren, und Kohorte 2) (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – Weitere Untersuchungen 143

Tabelle 4-61: Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen, nach Systemorganklasse und Preferred Term, die in n>0 Personen im Placebo-Arm der Studie TNX-355.03 aufgetreten sind (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – Weitere Untersuchungen 145

Tabelle 4-62: Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen) nach Systemorganklasse und Preferred Term in Studie TMB-301 oder Studie TMB-311 (Kohorte 1 Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossen waren und Kohorte 2) (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – Weitere Untersuchungen 146

Tabelle 4-63: Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen) nach Systemorganklasse und Preferred Term in Studie TNX-355.03 (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – Weitere Untersuchungen 147

Tabelle 4-64: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 24 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-301) – Subgruppe: Alter 149

Tabelle 4-65: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-311) – Subgruppe: Alter 150

Tabelle 4-66: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen (Studien TMB-301 und TMB-311) – Subgruppe: Alter 150

Tabelle 4-67: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 24 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-301) – Subgruppe: Geschlecht 151

Tabelle 4-68: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-311) – Subgruppe: Geschlecht 151

Tabelle 4-69: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen (Studien TMB-301 und TMB-311) – Subgruppe: Geschlecht 152

Tabelle 4-70: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 24 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-301) – Subgruppe: Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats 152

Tabelle 4-71: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-311) – Subgruppe: Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats 153

Tabelle 4-72: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-301 und TMB-311) – Subgruppe: Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats 153

Tabelle 4-73: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 24 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-301) – Subgruppe: Baseline-CD4$^+$-Zellzahl 154

Tabelle 4-74: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-311) – Subgruppe: Baseline-CD4$^+$-Zellzahl 155

Tabelle 4-75: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen (Studien TMB-301 und TMB-311) – Subgruppe: Baseline-CD4$^+$-Zellzahl 155

Tabelle 4-76: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 24 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-301) – Subgruppe: Baseline-Viruslast 156

Tabelle 4-77: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-311) – Subgruppe: Baseline-Viruslast 157

Tabelle 4-78: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen: Baseline-Viruslast (Kopien/ml) 158

Tabelle 4-79: Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit OSS ≤ 2 – Subgruppe: Alter 158

Tabelle 4-80: Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit OSS ≤ 2 – Subgruppe: Geschlecht 160

Tabelle 4-81: Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit OSS ≤ 2 – Subgruppe: Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats 161

Tabelle 4-82: Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit OSS ≤ 2 – Subgruppe: Baseline-CD4$^+$-Zellzahl 163

Tabelle 4-83: Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit OSS ≤ 2 – Subgruppe: Baseline-Viruslast (Kopien/ml) 164

Tabelle 4-84: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene 171

Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 176

Tabelle 4-86: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE .. 187

Tabelle 4-87: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE. 188

Tabelle 4-88: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials 189
Tabelle 4-89: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews 190
Tabelle 4-90: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE 190
Tabelle 4-91: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE 191
Tabelle 4-92: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials 192
Tabelle 4-93: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews 193
Tabelle 4-94: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in EMBASE 193
Tabelle 4-95: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in MEDLINE 194
Tabelle 4-96: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Cochrane Central Register of Controlled Trials 195
Tabelle 4-97: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Cochrane Database of Systematic Reviews 196
Tabelle 4-98: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov 197
Tabelle 4-99: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR 198
Tabelle 4-100: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO-ICTRP 198
Tabelle 4-101: Suchstrategie für weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov 199
Tabelle 4-102: Suchstrategie für weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR 199
Tabelle 4-103: Suchstrategie für weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP 199
Tabelle 4-104: Suchstrategie für weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in ClinicalTrials.gov 200
Tabelle 4-105: Suchstrategie für weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in EU-CTR 200
Tabelle 4-106: Suchstrategie für weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in WHO ICTRP 200
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TNX-355.03 330
Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methoden für Studie TMB-301 347
Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methoden für Studie TMB-311 362

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TNX-355.03 381

Tabelle 4-111: Jedwedes therapiebedingte UE nach SOC und PT, die bei n>0 Personen mit OSS ≤ 2 in Studie TMB-301 berichtet werden (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 393

Tabelle 4-112: Jedwedes behandlungsbedingte UE nach SOC und PT, die bei n>0 Personen mit OSS ≤ 2 in Studie TMB-311 Kohorte 1 (Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossen waren) berichtet werden (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 404

Tabelle 4-113: Jedwedes behandlungsbedingte UE nach SOC und PT, die bei n>0 Personen mit OSS ≤ 2 in Studie TMB-311 Kohorte 2 berichtet werden (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 423

Tabelle 4-114: Jedwedes behandlungsbedingte UE nach SOC und PT, die bei n>0 Personen mit OSS ≤ 2 im Placebo+OBR-Arm der Studie TNX-355.03 berichtet werden (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 440

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 89

Abbildung 4: Flussdiagramm für Studie TNX-355.03..... 346

Abbildung 5: Flussdiagramm für Studie TMB-301 361

Abbildung 6: Flussdiagramm für Studie TMB-311 379

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ALT	Alanin Aminotransferase
ART	Antiretroviral therapy
ARV	Antiretroviral
AST	Aspartat-Aminotransferase
CCR5	C-C Chemokine Receptor Type 5
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAIDS	Division of AIDS
DHHS	Department of Health and Human Services
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EDC	Elektronische Datenerfassung (Electronic Data Capture)
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EI	Entry Inhibitor
EKG	Elektrokardiogramm
EOS	Studienende (End of Study)
EWB	Emotional Well-Being
FAHI	Functional Assessment of HIV Infection
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follikel-stinulierendes Hormon
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
ICF	Informed Consent Form
ID	Identification

Abkürzung	Bedeutung
IND	Investigator-sponsored New Drug Applications
INI	Integrase Inhibitor
ITT	Intention-to-Treat
IV	Intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LTE	Langzeit-Erweiterung
LLOQ	Untere Bestimmungsgrenze
MAb	Monoklonaler Antikörper
MDR	multiresistent
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEF	Missing Equals Failure
mg	Milligramm
mITT	Modified Intention-to-Treat
ml	Milliliter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
Mu5A8	Murine Version of 5A8
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OBR	optimierte Basistherapie
OR	Odds Ratio
OSS	Gesamt-Suszeptibilitäts-Score (Overall susceptibility score)
PC	Protocol Correct
PD	Pharmacodynamic(s)
PI	Protease Inhibitor
PK	Pharmacokinetic(s)
POR	Peto Odds Ratio
PRO	Patientenberichtete Endpunkte
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PWB	Physical Well-being
Q2W	Alle zwei Wochen

Abkürzung	Bedeutung
Q4W	Alle 4 Wochen
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RNA	Ribonukleinsäure
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAF	Safety
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis(se)
VF	Virologic Failure
VL	Viral Load
WHO	World Health Organization
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

Wie sollten der medizinische Nutzen und der Zusatznutzen von Ibalizumab in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen bei Erwachsenen, die mit einer multiresistenten (MDR) Humanen Immunschwäche-Virus-1 (HIV-1)-Infektion infiziert sind und bei denen es sonst nicht möglich ist, ein suppressives antivirales Regime zu konstruieren, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Therapie nach Wahl des Arztes“ bewertet werden?

Datenquellen

Zur Beantwortung dieser Frage werden die zulassungsrelevanten Studien TMB-301, eine nichtrandomisierte, offene Phase-III-Studie ohne Kontrollarm, und TMB-311, eine nichtrandomisierte, langfristige Verlängerungsstudie (LTE) ohne Kontrollarm, betrachtet. Aufgrund der Behandlungssituation in der letzten Therapielinie, bei dem es – laut Zulassung – nicht möglich ist, ein adäquates suppressives Regime mit verfügbaren Therapien zu konstruieren, ist es ethisch nicht akzeptabel, eine randomisierte, kontrollierte Vergleichsstudie über einen ausreichend langen Zeitraum von 48 Wochen durchzuführen. Der Hauptgrund für diesen Ansatz ist, dass Patienten im Vergleichsarm über einen Zeitraum von fast einem Jahr keine ausreichende Therapie erhalten würden. Die FDA erkannte an, dass Patienten mit einer MDR-HIV-Infektion aufgrund ihrer begrenzten verbleibenden Behandlungsmöglichkeiten einem Krankheits- und Sterberisiko ausgesetzt sind, und schlug daher nach Rücksprache mit den wichtigsten Interessengruppen (Kliniker und Patientengruppen) ein rationalisiertes klinisches Studiendesign für diese Patienten vor, das als akzeptabler Ansatz für die Arzneimittelentwicklung für extensiv behandelte Patienten mit MDR-HIV-Infektion galt und 2015 in einem Leitliniendokument veröffentlicht wurde (FDA 2015).

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens von Ibalizumab basiert daher auf den besten verfügbaren und für die Forschung zur Arzneimittelentwicklung in dieser Patientenpopulation geeigneten klinischen Erkenntnissen. In den eingeschlossenen Patientenkohorten wurde Ibalizumab, wie in der Zulassung angegeben, zusammen mit anderen antiretroviralen Medikamenten verabreicht, d.h. mit einer „optimierten Basistherapie“ (OBR). OBR wurde definiert als eine Standardbehandlung, die aus antiretroviralen (ARV) Medikamenten besteht, die vom Prüfarzt auf der Grundlage der Behandlungsgeschichte des Patienten und der Ergebnisse von Virusresistenztests ausgewählt wurden. Aus dem Wortlaut der Zulassung geht hervor, dass die vorgestellte Patientenpopulation aus Patienten in der letzten Therapielinie besteht, die typischerweise stark vorbehandelt sind. Im vorliegenden Dossier wird diese Patientenpopulation operationalisiert, indem sie einen Gesamt-Suszeptibilitäts-Score (OSS) von ≤ 2 aufweist. Gemäß aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien sollte ein aktives antiretrovirales Regime mindestens zwei und vorzugsweise drei aktive Medikamente enthalten (BHIVA 2016; Saag et al. 2018; DAIG 2019; EACS 2019). Daher werden Patienten mit einem OSS von ≤ 2 als empfänglich für maximal zwei aktive antiretrovirale Medikamente angesehen, weshalb es

für diese Patienten nicht möglich ist, ein suppressives antivirales Regime ohne Ibalizumab zu konstruieren. Daher werden in allen Evaluationen nur Patienten mit einer OSS ≤ 2 berücksichtigt.

Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte hinsichtlich Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Es wurde ein nicht adjustierter (historischer) indirekter Vergleich mit einer Studienpopulation durchgeführt, die speziell für diese Fragestellung aus dem Placebo-Arm (in Kombination mit OBR) der TNX-355.03-Studie extrahiert wurde.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden Einschluss- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, die sich zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung eignen. Die Auswahlkriterien beziehen sich auf die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer, Publikationstyp und Sprache. Da weder randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) noch nicht-randomisierte Vergleichsstudien für Ibalizumab für die Nutzenbewertung zur Verfügung stehen, werden die Ein- und Ausschlusskriterien sowohl für RCTs nach Abschnitt 4.3.1 (Tabelle 4-1) als auch für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt (Tabelle 4-2). Darüber hinaus sind die Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung von Studien für einen historischen Vergleich in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien für RCT mit Ibalizumab

Kategorie	**Einschlusskriterien**[1]		**Ausschlusskriterien**	
Population	E1	Erwachsene Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen es sonst nicht möglich ist, ein suppressives antivirales Regime zu konstruieren.	A1	Patienten mit einem anderen HIV-Typ, Patienten ohne Multiresistenz
Intervention	E2	Ibalizumab in zugelassenem Dosierungsschema, in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	A2	Ibalizumab in Monotherapie, nicht zulassungskonform
Vergleichs-therapie	E3	Eine individuell optimierte, antiretrovirale Therapie gemäß der jeweiligen Zulassung	A3	Nicht optimiertes Therapieregime, nicht zugelassene Medikamente
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit wird berichtet oder analysiert.	A4	Keine Endpunkte aus den beschriebenen Kategorien verfügbar
Studientyp	E5	RCT	A5	RCT für die keine Ergebnisse verfügbar sind; genetische, Tier-, In-Vitro- oder nicht-randomisierte Studien, Fallberichte; Meta-Analysen/Review-Artikel, die nicht allein auf RCT basieren, Review-Artikel ohne weitere relevante Quellen
Studiendauer	E6	≥ 48 Wochen	A6	< 48 Wochen
Publikations-typ	E7	Vollpublikation, Ergebnis oder Studienregistereintrag oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	A7	Zusätzliche Publikation ohne relevante Zusatzinformation, Konferenzabstracts, Poster
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch
1: Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Intervention) und E3 (Vergleichstherapie) ist es ausreichend, wenn mindestens 80 % der eingeschlossenen Personen die Kriterien erfüllen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 von weniger als 80 % der Patienten				

Kategorie	Einschlusskriterien[1]	Ausschlusskriterien
erfüllt werden, werden nur betrachtet, wenn Subgruppenanalysen für die Patienten verfügbar sind, die die Einschlusskriterien erfüllen.		

Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Ibalizumab

Kategorie	Einschlusskriterien[1]		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen es sonst nicht möglich ist, ein suppressives antivirales Regime zu konstruieren.	A1	Patienten mit einem anderen HIV-Typ, Patienten ohne Multiresistenz
Intervention	E2	Ibalizumab in zugelassenem Dosierungsschema, in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	A2	Ibalizumab in Monotherapie, nicht zulassungskonform
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	–
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit wird berichtet oder analysiert.	A4	Keine Endpunkte aus den beschriebenen Kategorien verfügbar
Studientyp	E5	Vergleichende oder nicht-vergleichende Interventionsstudien	A5	Studien, für die keine Ergebnisse verfügbar sind; genetische, Tier-, In-Vitro- oder nicht-randomisierte Studien, Beobachtungsstudien, Fallberichte; Review-Artikel ohne weitere relevante Quellen
Studiendauer	E6	≥ 48 Wochen	A6	< 48 Wochen
Publikationstyp	E7	Vollpublikation, Ergebnis oder Studienregistereintrag oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	A7	Zusätzliche Publikation ohne relevante Zusatzinformation, Konferenzabstracts, Poster
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch

Kategorie	**Einschlusskriterien[1]**	**Ausschlusskriterien**
1: Für die Einschlusskriterien E1 (Population) und E2 (Intervention) ist es ausreichend, wenn mindestens 80 % der eingeschlossenen Personen die Kriterien erfüllen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1 und E2 von weniger als 80 % der Patienten erfüllt werden, werden nur betrachtet, wenn Subgruppenanalysen für die Patienten verfügbar sind, die die Einschlusskriterien erfüllen.		

Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit der zVT

Kategorie	**Einschlusskriterien[1]**		**Ausschlusskriterien**	
Population	E1	Erwachsene Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen es sonst nicht möglich ist, ein suppressives antivirales Regime zu konstruieren.	A1	Patienten mit einem anderen HIV-Typ, Patienten ohne Multiresistenz
Intervention	E2	Eine individuell optimierte, antiretrovirale Therapie gemäß der jeweiligen Zulassung	A2	Nicht optimiertes Therapieregime, nicht zugelassene Medikamente
Vergleichs-therapie	E3	Keine Einschränkung	A3	–
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit wird berichtet oder analysiert.	A4	Keine Endpunkte aus den beschriebenen Kategorien verfügbar
Studientyp	E5	Vergleichende oder nicht-vergleichende Interventionsstudien	A5	Studien, für die keine Ergebnisse verfügbar sind; genetische, Tier-, In-Vitro- oder nicht-randomisierte Studien, Beobachtungsstudien, Fallberichte; Review-Artikel ohne weitere relevante Quellen
Studiendauer	E6	≥ 48 Wochen	A6	< 48 Wochen
Publika-tionstyp	E7	Vollpublikation, Ergebnis oder Studienregistereintrag oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	A7	Zusätzliche Publikation ohne relevante Zusatzinformation, Konferenzabstracts, Poster

Kategorie	**Einschlusskriterien[1]**		**Ausschlusskriterien**	
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch
1: Für die Einschlusskriterien E1 (Population) und E2 (Intervention) ist es ausreichend, wenn mindestens 80 % der eingeschlossenen Personen die Kriterien erfüllen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1 und E2 von weniger als 80 % der Patienten erfüllt werden, werden nur betrachtet, wenn Subgruppenanalysen für die Patienten verfügbar sind, die die Einschlusskriterien erfüllen.				

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

Da im Allgemeinen ein hohes Verzerrungspotential für nicht-kontrollierte oder nicht-vergleichende Studien angenommen werden kann, wird auf die Bewertung des Verzerrungspotentials für die Studien TMB-301 und TMB-311 verzichtet (Higgins und Green 2008; IQWiG 2017). Bei der Studie TNX-355.03 handelt es sich zwar um eine RCT, allerdings wird für den nicht-adjustierten historischen Vergleich nur der Placebo-Arm herangezogen, da in den Ibalizumab-Armen ein nicht zulassungskonformes Behandlungsregime verwendet wurde. Deshalb kann auch für Studie TNX-355.03 von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Die detaillierte Bewertung des Verzerrungspotentials der Studie TNX-355.03 ist in Anhang 4-F dargestellt.

Die Charakteristika der in die Bewertung einbezogenen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien TMB-301 und TMB-311, wie in Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) beschrieben, wurden anhand der Punkte 1 bis 22 des TREND-Statements (Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomised Design) dargestellt, während die Punkte 2b bis 14 des CONSORT-Statements (Consolidated Standards of Reporting Trials) zur Beschreibung der Studie TNX-355.03 (Anhang 4-E) verwendet wurden.

Die Studienmethodik, einschließlich einer Beschreibung der Patientenpopulation (Ein- und Ausschlusskriterien), der Intervention, der Ziele und Zielkriterien, der Fallzahlbestimmung und der statistischen Methoden wurden dargestellt.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zu Studienbeginn wurden für die in die Nutzenbewertung einbezogenen Studien TMB-301, TMB-311 und TNX-355.03 beschrieben.

Die Daten aus den Studien TMB-301 und TMB-311 wurden auf Patientenebene gepoolt.

Aufgrund des nicht-kontrollierten Designs der pivotalen Studien lagen keine Ergebnisse aus vergleichenden Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens vor. Daher war auch ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich.

Um den medizinischen Zusatznutzen von Ibalizumab im Vergleich zur zVT nachzuweisen, wurde ein historischer indirekter Vergleich durchgeführt, bei dem die Ergebnisse der Phase-III-Studie TMB-301 und der Langzeitstudie (long-term extension, LTE) TMB-311 mit dem Placebo-Arm (+ OBR) der randomisierten kontrollierten Studie TNX-355.03 verglichen wurden. Dieses Verfahren stellt die beste verfügbare Evidenz dar, lässt aber nur eine begrenzte Interpretation zu.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Ibalizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann, basiert auf der Phase-III-Studie TMB-301 und der LTE-Studie TMB-311. Da es sich bei den Studien TMB-301 und TMB-311 um

zwei qualitativ hochwertige, nicht-randomisierte Studien ohne Kontrollarm handelt, wird der Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA ermittelten zVT über einen nicht-adjustierten (historischen) indirekten Vergleich dargestellt.

Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich wurden Patienten aus dem Placebo-Arm der TNX-355.03-Studie ausgewählt. Die Studie TNX-355.03 schließt Patienten mit einer HIV-1-Infektion ein. Aus den drei Studien werden Patienten mit einem OSS ≤ 2 extrahiert, um das Anwendungsgebiet von Ibalizumab abzubilden. Die Extraktion von Patienten mit einem OSS ≤ 2 gewährleistet auch einen hinreichend ähnlichen Resistenzstatus der Krankheit in allen Studien. Im Placebo-Arm, der für den nicht-adjustierten Vergleich verwendet wurde, wurde Placebo in Kombination mit einem patientenspezifisch optimierten Hintergrundregime (optimized background regimen, OBR) verabreicht und ist daher geeignet, die vom G-BA festgelegte zVT, eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, in Übereinstimmung mit dem deutschen Versorgungskontext widerzuspiegeln.

Die folgenden Endpunkte waren für den nicht-adjustierten Vergleich verfügbar (Tabelle 4-4):

- Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48
- Sicherheit und Verträglichkeit

Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	**TMB-301/311 vs. TNX-355.03 (Ibalizumab + OBR vs. Placebo + OBR)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität (nach 48 Wochen der Behandlung)		
Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48	Ergebnisse: 31,3 % vs. 0,0 % Relatives Risiko (RR) [95 % Konfidenzintervall (KI)]: 13,28 [0,84; 209,99], p-Wert = 0,07 Odds Ratio (OR) [95% KI]: 18,96 [1,09; 328,25], p-Wert = 0,04 Risikodifferenz (RD) [95% KI]: 0,31 [0,19; 0,44], p-Wert < 0,00001 Peto-Odds Ratio (POR) [95% KI]: 5,43 [1,70; 17,33], p-Wert = 0,004 Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren als Teil der OBR): Ergebnisse: 31,3 % vs. 0,0 % RR [95% KI]: 16,88 [1,07, 266,47], p-Wert = 0,04 OR [95% KI]: 27,56 [1,58; 481,53], p-Wert = 0,02 RD [95% KI]: 0,40 [0,25; 0,55], p-Wert < 0,00001 POR [95% KI]: 6,90 [2,21; 21,58], p-Wert = 0,009	Nicht quantifizierbar

Endpunkt	TMB-301/311 vs. TNX-355.03 (Ibalizumab + OBR vs. Placebo + OBR)	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit und Verträglichkeit (bis zum letzten beobachteten Ereignis)		
Jedwedes therapiebedingte Unerwünschte Ereignis (UE)	Ergebnisse: 98,5 % vs. 95,0 % RR [95% KI]: 1,04 [0,93; 1,15], p-Wert = 0,50 OR [95% KI]: 3,47 [0,21; 58,18], p-Wert = 0,39 RD [95% KI]: 0,04 [−0,06; 0,13], p-Wert = 0,49 Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren als Teil der OBR): Ergebnisse: 98,0 % vs. 95,0 % RR [95% KI]: 1,03 [0,93; 1,15], p-Wert = 0,57 OR [95% KI]: 2,58 [0,15; 43,35], p-Wert = 0,51 RD [95% KI]: 0,03 [−0,07; 0,13], p-Wert = 0,57]	Kein Zusatznutzen / Schaden nachgewiesen
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)[a]	Ergebnisse: 32,8 % vs. 20,0 % RR [95% KI]: 1,64 [0,64; 4,21], p-Wert = 0,30 OR [95% KI]: 1,96 [0,58; 6,55], p-Wert = 0,28 RD [95% KI]: 0,13 [−0,08; 0,34], p-Wert = 0,23 Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren als Teil der OBR): Ergebnisse: 26,0 % vs. 20,0 % RR [95% KI]: 1,30 [0,48; 3,51], p-Wert = 0,60 OR [95% KI]: 1,41 [0,40; 4,98], p-Wert = 0,60 RD [95% KI]: 0,06 [−0,15; 0,27], p-Wert = 0,58	Kein Zusatznutzen / Schaden nachgewiesen
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4[b]	Ergebnisse: 29,9 % vs. 35,0 % RR [95% KI]: 0,85 [0,42; 1,72], p-Wert = 0,66 OR [95% KI]: 0,79 [0,27; 2,28], p-Wert = 0,66 RD [95% KI]: −0,05 [−0,29; 0,18], p-Wert = 0,67 Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren als Teil der OBR): Ergebnisse: 24,0 % vs. 35,0 % RR [95% KI]: 0,69 [0,32; 1,49], p-Wert = 0,34 OR [95% KI]: 0,59 [0,19; 1,81], p-Wert = 0,35 RD [95% KI]: −0,11 [−0,35; 0,13], p-Wert = 0,37	Kein Zusatznutzen / Schaden nachgewiesen
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	Ergebnisse: 10,4 % vs. 0,0 % RR [95% KI]: 4,63 [0,28; 77,76], p-Wert = 0,29 OR [95% KI]: 5,08 [0,28; 92,95], p-Wert = 0,27 RD [95% KI]: 0,10 [0,01; 0,20], p-Wert = 0,04 POR [95% KI]: 4,04 [0,65; 25,06], p-Wert = 0,13 Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren als Teil der OBR): Ergebnisse: 10,0 % vs. 0,0 % RR [95% KI]: 4,53 [0,26; 78,31], p-Wert = 0,30 OR [95% KI]: 4,96 [0,26; 93,90], p-Wert = 0,29 RD [95% KI]: 0,10 [−0,01; 0,21], p-Wert = 0,07 POR [95% KI]: 4,42 [0,60; 32,63], p-Wert = 0,15	Kein Zusatznutzen / Schaden nachgewiesen

Endpunkt	**TMB-301/311 vs. TNX-355.03 (Ibalizumab + OBR vs. Placebo + OBR)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	Ergebnisse: 7,5 % vs. 10,0 % RR [95% KI]: 0,75 [0,16; 3,56], p-Wert = 0,71 OR [95% KI]: 0,73 [0,13; 4,06], p-Wert = 0,72 RD [95% KI]: −0,03 [−0,17; 0,12], p-Wert = 0,73 Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren als Teil der OBR): Ergebnisse: 10,0 % vs. 10,0 % RR [95% KI]: 1,00 [0,21; 4,74], p-Wert = 1,00 OR [95% KI]: 1,00 [0,18; 5,63], p-Wert = 1,00 RD [95% KI]: −0,00 [−0,16; 0,16], p-Wert = 1,00	Kein Zusatznutzen / Schaden nachgewiesen
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	Ergebnisse: 13,4 % vs. 20,0 % RR [95% KI]: 0,67 [0,23; 1,95], p-Wert = 0,46 OR [95% KI]: 0,62 [0,17; 2,28], p-Wert = 0,47 RD [95% KI]: −0,07 [−0,26; 0,13], p-Wert = 0,51 Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren als Teil der OBR): Ergebnisse: 10,0 % vs. 20,0 % RR [95% KI]: 0,50 [0,15; 1,67], p-Wert = 0,26 OR [95% KI]: 0,44 [0,11; 1,86], p-Wert = 0,27 RD [95% KI]: −0,10 [−0,29; 0,09], p-Wert = 0,31	Kein Zusatznutzen / Schaden nachgewiesen

AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome); CDC: Centers for Disease Control and Prevention; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; OBR: optimierte Basistherapie; OR: Odds Ratio; POR: Peto Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RNA: Ribonukleinsäure; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

[a] Ausschließlich Tod.
[b] Schweregrad=Grad 3 oder 4 (Schwer oder potentiell lebensbedrohlich).

Anmerkungen: Die Peto Odds Ratio wird nur dargestellt, wenn die Ereignisrate < 1 % in mindestens einem Behandlungsarm ist.

Studie TMB-301 schließt Patienten bis Woche 24 ein, danach setzten die Patienten in Kohorte 1 der Studie TMB-311 fort. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 waren zuvor nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.

Aus Studie TNX-355.03 wird der Placebo + OBR-Arm für den nicht-adjustierten historischen Vergleich verwendet.

Morbidität

Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml)

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt virologisches Ansprechen nach 48 Wochen zeigten einen deutlichen Unterschied zugunsten von Ibalizumab bei Patienten, die über 48 Wochen mit Ibalizumab + OBR behandelt wurden (Tabelle 4-4). Das relative Risiko [95% KI] von 13,28 [0,84; 209,99] deutet nach dem IQWiG-Methodenpapier auf einen dramatischen Effekt hin (IQWiG 2017). Auch das Odds Ratio [95% KI] mit einer Schätzung von 18,96 [1,09; 328,25] sowie das Peto Odds Ratio [95% KI] mit einer Schätzung von 5,43

[1,70; 17,33] zeigen einen statistisch relevanten Anstieg. Dieses Ergebnis wird durch eine Risikodifferenz [95% KI] von 0,31 [0,19; 0,44] bestätigt. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten, die für den nicht-adjustierten Vergleich aus der TNX-355.03-Studie zur Verfügung stehen, ergibt sich ein sehr großer Bereich des 95%-Konfidenzintervalls (KI), sodass die Ergebnisse nicht für alle Effektschätzungen die erforderliche statistische Signifikanz erreichten. Betrachtet man diese Ergebnisse in ihrer Gesamtheit, so konnte ein dramatischer Effekt von Ibalizumab auf das virologische Ansprechen nachgewiesen werden, sodass ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Dieses Ergebnis wurde in einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse bestätigt, in die nur Patienten einbezogen wurden, die im Rahmen ihres OBR keine Entry-Inhibitoren erhielten. Die Begründung für den Ausschluss von Patienten, die in den TMB 301/TMB-311-Studien Entry Inhibitoren benötigten, ist, dass Patienten in der Studie TNX-355.03 keine Entry Inhibitoren einnehmen durften.

Sicherheit und Verträglichkeit

Insgesamt zeigen die Endpunkte zu therapiebedingten unerwünschten Ereignissen (UE) der Kategorien gesamt, schwer, schwerwiegend und derer, die zum Behandlungsabbruch führen, vergleichbare Ergebnisse. Das gleiche gilt für AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C Ereignisse). Für therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang zeigt sich ein Trend für eine höhere Rate mit Ibalizumab. Da die Effektgröße der relativen Effektmaße zwischen 4,0 und 5,10 liegt und nur für die Risikodifferenz statistisch signifikant ist, wird für diesen Endpunkt kein dramatischer Effekt gezeigt. In einer Sensitivitätsanalyse, die nur Patienten einschloss, die keine Entry-Inhibitoren als Teil der OBR erhalten haben, wurden keine signifikanten Signale bei Sicherheitsendpunkten festgestellt. Da es sich im vorliegenden Vergleich um eine Zusatz-(„Add-on“-) Therapie handelt, ist das Sicherheitsprofil von Ibalizumab ausgewogen. Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass in Bezug auf Sicherheitsendpunkte weder ein Zusatznutzen noch ein zusätzlicher Schaden nachgewiesen wurde.

Weitere Aspekte

Subgruppenanalysen

Aufgrund der kleinen Patientenzahlen sind Subgruppenanalysen nur begrenzt möglich, so dass inferenzstatistische Methoden nicht aussagekräftig wären. Deshalb werden die Subgruppenanalysen nur deskriptiv dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.3). Es werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die eingeschlossenen Studien TMB-301 und TMB-311 sind nicht-randomisierte Studien ohne Kontrollarm. Bei beiden Studien handelt es sich um methodisch hochwertige pivotale Studien,

für die keine anderen Verzerrungsaspekte verfügbar sind. Trotz der Einschränkungen, die mit dem klinischen Studiendesign verbunden sind, das den Empfehlungen der Zulassungsbehörden zur Arzneimittelentwicklung in dieser Patientenpopulation folgte, kann die Ergebnissicherheit als hoch eingestuft werden. Diese Studien werden einer Patientenpopulation gegenübergestellt, die speziell zu diesem Zweck aus dem Placebo-Arm (+OBR) der TNX-355.03-Studie ausgewählt wurde. Aufgrund der homogenen Verteilung der demographischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Populationen der Studien ist eine kausale Rückverfolgbarkeit eines Effekts auf die verschiedenen Behandlungen möglich. Da ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Natur aus weniger ergebnissicher ist als die zugrunde liegenden klinischen Studien, wird die durch den nicht-adjustierten indirekten Vergleich beschriebene Ergebnissicherheit als Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bewertet.

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.

Ziel dieser Auswertung des Studienmaterials ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibalizumab in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann, auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung stützenden Studien hinsichtlich Morbidität und Sicherheit und Verträglichkeit zu bestimmen.

Im Folgenden werden die im Anwendungsgebiet relevante Patientenpopulation, die Intervention und zVT, die patientenrelevanten Endpunkte sowie Studientypen näher erläutert.

Patientenpopulation

Die Fachinformation von Ibalizumab (Trogarzo®) definiert das Anwendungsgebiet von Ibalizumab wie folgt (EMA 2020):

„Trogarzo ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann (siehe Abschnitt 5.1).”

Aus dem Wortlaut des Labels geht hervor, dass es sich bei der dargestellten Patientenpopulation um Patienten in der letzten Therapielinie handelt, die typischerweise stark vorbehandelt sind. Im vorliegenden Dossier wird diese Patientenpopulation so operationalisiert, dass sie einen Gesamt-Suszeptibilitäts-Score (overall susceptibility score, OSS) von ≤ 2 aufweist. Gemäß aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien sollte ein aktives antiretrovirales Regime mindestens zwei und vorzugsweise drei Wirkstoffe umfassen (BHIVA 2016; Saag et al. 2018; DAIG 2019; EACS 2019). Daher werden Patienten mit einem OSS von ≤ 2 als empfänglich für maximal zwei aktive antiretrovirale Medikamente angesehen, weshalb es für diese Patienten nicht möglich ist, ein suppressives antivirales Regime ohne Ibalizumab zu konstruieren.

Intervention

Ibalizumab wird intravenös in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen (OBR) verabreicht. Die empfohlene Dosis Ibalizumab besteht aus einer einzelnen Aufsättigungsdosis von 2.000 mg, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 800 mg alle 2 Wochen (EMA 2020). Um die Wirksamkeit des OBR bei jedem Patienten zu bestimmen, wurden die Ergebnisse aller Bewertungen der Suszeptibilität, die beim Screening durchgeführt oder von Prüfärzten aus der Krankengeschichte der Patienten zur Verfügung gestellt wurden, zur Berechnung eines OSS für das OBR jedes Patienten verwendet. Für diese Berechnung erhielten alle im OBR verwendeten antiretroviralen Wirkstoffe eine Punktzahl von 1 oder 0. Jeder im OBR enthaltene Wirkstoff, der sowohl bei der phänotypischen als auch bei der genotypischen Bewertung im Resistenztestbericht als sensitiv/suszeptibel gemeldet wurde, erhielt für die OSS-Berechnung eine Punktzahl von 1. Wirkstoffe, die entweder durch die phänotypische oder genotypische Bewertung als teilweise sensitiv oder resistent gemeldet wurden, erhielten einen Score von 0 (Anmerkung: Diskordante Suszeptibilitätsergebnisse zwischen phänotypischen und genotypischen Tests wurden als resistent interpretiert und für die OSS-Berechnung mit einem Score von 0 bewertet). Wenn der Patienten mittels des HIV-Korezeptortropismustests (Trofile®-Assay) mit Dual/Mixed- oder CXCR4-tropischen Viren diagnostiziert wurde, erhielt Maraviroc einen Sensitivitäts-Score von 0. Die Verwendung des Prüfpräparats Fostemsavir wurde mit einem Score von 1 bewertet, es sei denn, es wurden anderweitige Suszeptibilitätsergebnisse berichtet (siehe Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Berechnung Gesamt-Suszeptibilitäts-Scores (OSS)

Wirkstoffklassen	**Berechnung**
Protease-Inhibitoren, Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und Integrase-Inhibitoren	Wert „1“, wenn das Virus des Patienten sowohl bei der PhenoSense- als auch bei der GeneSeq-Bewertung gegenüber dem Medikament „sensitiv“ ist. Punktzahl „0“, wenn das Virus des Patienten sowohl bei der PhenoSense- als auch bei der GeneSeq-Bewertung „teilweise sensitiv“ oder „resistent“ oder „vermindert suszeptibel“ gegenüber dem Medikament ist.
Entry Inhibitoren	Wert „1“ für Enfuvirtid, wenn das Virus des Patienten in Enfuvirtid-HIV-Eintrittsbewertung „sensitiv“ ist; Wert „0“ für Enfuvirtid, wenn das Virus des Patienten eine „verminderte Suszeptibilität“ in der Enfuvirtid-HIV-Eintrittsbewertung aufweist. Wert „1“ für Maraviroc, wenn das Virus des Patienten im Trofile®-Assay CCR5-tropisch ist („R5“); Wert „0“ für Maraviroc, wenn das Virus des Patienten im Trofile®-Assay Dual/Mixed- oder CXCR4-tropisch (R5 und X4) ist.
Prüfpräparat– Fostemsavir	Wert „1“ für Fostemsavir, wenn keine vorhergehende Anwendung vorliegt. Wert „0“ für Fostemsavir, wenn historische Resistenztests einen IC50 ≥ 10 nM (teilweise sensitiv) oder > 100 nM (resistent) im HIV-Eintrittsbewertung aus Monogramm Biowissenschaften ergeben.
CCR5: CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5; CXCR4: CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IC50: Halbmaximale Hemmkonzentration; nM: Nanomolar	

Die OSS-Werte wurden separat und ausschließlich auf der Grundlage von Screening-/Baseline-Suszeptibilitäts-Tests und Tests nach Therapieversagen berechnet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die folgende zVT wurde durch den G-BA bestimmt: Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3) (G-BA 2019a). Der G-BA unterscheidet daher in seiner Definition nicht zwischen Patienten, die mit einer antiretroviralen Therapie vorbehandelt wurden und Patienten, die mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion infiziert sind und bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann, wie es im vorgestellten Anwendungsgebiet der Fall ist.

Wie eingangs beschrieben, handelt es sich bei der im vorliegenden Dossier betrachteten Patientenpopulation um Patienten mit eine OSS von ≤ 2. Das bedeutet, dass diese Patienten als suszeptibel für maximal zwei aktive antiretrovirale Wirkstoffe neben Ibalizumab gelten.

Basierend auf den Empfehlungen der Leitlinien sollte ein aktives antiretrovirales Schema mindestens zwei und vorzugsweise drei aktive antiretrovirale Wirkstoffe umfassen (BHIVA 2016; Saag et al. 2018; DAIG 2019; EACS 2019). Aus diesem Grund ist es im betrachteten Anwendungsgebiet per definitionem nicht möglich, ein antiretrovirales Regime ohne Ibalizumab zu konstruieren. Folglich ist es aus Sicht von Theratechnologies nicht möglich, eine geeignete Vergleichstherapie für das Last-Line-Setting von Ibalizumab zu benennen, da eine adäquate Behandlung dieser Patienten ohne Ibalizumab nicht möglich ist. Die Situation dieser Patienten ist schwerwiegend und könnte mit der der ersten Patienten aus den 1980er Jahren „verglichen" werden. In der einzigen placebo-kontrollierten Studie (Zidovidun), die durchgeführt wurde, lag die Sterblichkeitsrate nach 24 Wochen aufgrund von AIDS bei Patienten mit virologischem Versagen bei 22 % (Fischl et al. 1987).

Endpunkte

Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens im Hinblick auf patientenrelevante therapeutische Effekte ergibt sich aus den Kategorien Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Überlebenszeit bzw. Verringerung von Nebenwirkungen und Verbesserung der Lebensqualität anhand patientenrelevanter Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

In der vorliegenden Bewertung wird das Ausmaß der Kategorie Verbesserung des Gesundheitszustandes durch den patientenrelevanten Endpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml zu Woche 48) bestimmt. Das Ausmaß der Kategorie Reduktion unerwünschter Ereignisse wurde durch die patientenrelevanten Endpunkte tödliche unerwünschte Ereignisse (UE), Gesamtrate der therapiebedingten UE, schwere therapiebedingte UE (therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4), schwerwiegende therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie Gesamtrate der Studien-/Therapieabbrüche aufgrund von UE quantifiziert. Darüber hinaus werden die UE aus den pivotalen Studien nach Systemorganklasse (system organ class, SOC) und Preferred Term (PT) deskriptiv dargestellt.

Studientypen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens von Ibalizumab basiert auf der besten verfügbaren klinischen Evidenz.

Obwohl die Studien TMB-301 und TMB-311 der Evidenzstufe IV gemäß G-BA-Verfahrensordnung entsprechen, stellen sie die beste verfügbare Evidenz dar für erwachsene Patienten, die mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion infiziert sind und bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann (G-BA 2020).

Die Ergebnisse dieser Studien werden mit dem Placebo-Arm (Placebo+OBR) aus einer RCT (TNX 355.03) verglichen, die Ibalizumab in einer nicht zugelassenen Dosierung + OBR vergleicht.

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.

Der Umfang des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird auf der Basis von Studiendaten dargestellt, die zur Beantwortung der Frage gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Entsprechend den Vorgaben werden im vorliegenden Dossier die Studien TMB-301 und TMB-311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ibalizumab vorgestellt.

Um die Vollständigkeit der bestmöglichen Evidenz für die Ableitung des Zusatznutzens zu gewährleisten, wurde eine zusätzliche Recherche in Studienregistern und eine bibliographische Literaturrecherche ohne Einschränkung des Studientyps durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ibalizumab herangezogen werden, richten sich nach der zuvor definierten Fragestellung und dem PICOS-Schema (PICOS = *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design*) (DCZ 2019). Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus von Ibalizumab sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien wie folgt definiert und begründet:

Patientenpopulation

Die relevante Patientenpopulation entspricht der Zulassung von Ibalizumab:

„Erwachsene Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann“ (EMA 2020).

Intervention

Ibalizumab in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen (EMA 2020).

Vergleichstherapie

Ibalizumab ist ein Medikament, das zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten in der letzten Therapielinie eingesetzt wird. Daher ist es per Definition nicht möglich, eine adäquate zVT zu bestimmen. Der G-BA unterscheidet jedoch, wie eingangs erwähnt, nicht zwischen

antiretroviral vorbehandelten und multiresistenten Patienten, wie im dargestellten Anwendungsgebiet von Ibalizumab. Dennoch wird in Übereinstimmung mit dem G-BA als Vergleichstherapie eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit von der/den vorangegangenen Therapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere des Therapieversagens aufgrund eines virologischen Versagens und einer damit verbundenen Resistenz- oder Nebenwirkungsentwicklung, festgelegt (G-BA 2019a). Um die bestmögliche verfügbare Evidenz für Ibalizumab in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet zu zeigen, wird auch nach weiteren Untersuchungen gesucht, ohne Einschränkung hinsichtlich der vergleichenden Therapie.

Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte zur Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt. Studien werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens einbezogen, wenn sie mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit untersuchen.

Studientyp

Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens von Ibalizumab wird durch patientenrelevante Endpunkte aus der offenen, einarmigen Studie TMB-301 sowie der Langzeit-Extensionsstudie TMB-311 als unterstützende Evidenz dargestellt. Nach dem IQWiG-Methodenpapier Version 5.0 sollten methodisch adäquate und angemessen durchgeführte RCTs die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Effekts einer medizinischen Intervention liefern, da sie die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen und damit zur höchsten Evidenzebene gehören (IQWiG 2017). Aus ethischen Gründen und im Einklang mit den regulatorischen Vorgaben wäre jedoch ein RCT in der vorliegenden Indikation von Ibalizumab für den vom G-BA als relevant erachteten 48-Wochen-Zeitraum aufgrund des Last-Line-Settings nicht durchführbar. Dies beruht auf der Tatsache, dass Patienten im Vergleichsarm nicht, wie in den Leitlinien empfohlen, mit einem Regime mit drei voll wirksamen Medikamenten behandelt werden würden. Aus diesem Grund werden Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen vorgestellt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibalizumab über einen längeren Behandlungszeitraum zu nachzuweisen.

Die Auswahl der Studien beschränkt sich auf solche, die in deutscher oder englischer Sprache veröffentlicht wurden. Englisch ist die allgemein anerkannte Wissenschaftssprache, sodass davon ausgegangen werden kann, dass relevante medizinische Erkenntnisse und Studien in dieser Sprache veröffentlicht werden. Quellen in deutscher Sprache können Informationen enthalten, die für den deutschen Gesundheitskontext relevant sind.

Studiendauer

Bei der Recherche nach Studien zur Beurteilung des Ausmaßes des Nutzens sowie des Zusatznutzens von Ibalizumab ist die Studiendauer auf ≥ 48 Wochen begrenzt.

Die bibliographische Literaturrecherche sowie die Suche nach RCT in Studienregistern / Ergebnisdatenbanken und auf der G-BA-Webseite erfolgt gemäß den Vorgaben des G-BA (siehe

Abschnitt 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4). Tabelle 4-6 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der relevanten RCTs.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs mit Ibalizumab

Kategorie	**Einschlusskriterien**[1]		**Ausschlusskriterien**	
Population	E1	Erwachsene Patienten, die mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion infiziert sind, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	A1	Patienten mit anderen HIV-Typen, Patienten ohne multiresistente Erkrankung
Intervention	E2	Ibalizumab in zugelassener Dosierung, in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen	A2	Ibalizumab Monotherapie
Vergleichs-therapie	E3	Eine individuell optimierte antiretrovirale Therapie gemäß Zulassung	A3	Nicht-optimiertes Regime
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit wird berichtet/analysiert	A4	Kein Endpunkt der genannten Kategorien ist verfügbar
Studien-typen	E5	RCT	A5	RCT, für die keine Ergebnisse vorliegen; genetische, tierische, In-Vitro- oder nicht-randomisierte Studien, Fallbericht; Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf RCT basieren, Review-Artikel ohne zusätzliche relevante Quellen
Studien-dauer	E6	≥ 48 Wochen	A6	< 48 Wochen
Publikation styp	E7	Vollständige Publikation, Ergebnisse aus Studienregistereinträgen oder klinischen Studienberichten ist verfügbar und konform mit dem CONSORT-Statement.	A7	Zusätzliche Publikation ohne weitere relevante Informationen, Konferenz-Abstracts, Poster
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
1: Für Einschlusskriterium E1 (Population), E2 (Intervention) und E3 (Vergleichstherapie) ist es ausreichend, wenn mindestens 80 % der eingeschlossenen Personen diese Kriterien erfüllen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 von weniger als 80 % der				

Kategorie	Einschlusskriterien[1]	Ausschlusskriterien
Patienten erfüllt werden, werden nur berücksichtigt, wenn Subgruppenanalysen für Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, vorliegen.		

Um die bestmögliche verfügbare Evidenz in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet vollständig darzustellen, wird die systematische bibliographische Literaturrecherche sowie die Studienregisterrecherche auf vergleichende und nicht-vergleichende interventionelle Studien ohne Einschränkungen bezüglich der Vergleichstherapie erweitert. Im Folgenden werden Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Ibalizumab als Intervention vorgestellt (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Ibalizumab

Kategorie	Einschlusskriterien[1]		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene Patienten, die mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion infiziert sind, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	A1	Patienten mit anderen HIV-Typen, Patienten ohne multiresistente Erkrankung
Intervention	E2	Ibalizumab in zugelassener Dosierung, in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen	A2	Ibalizumab Monotherapie
Vergleichs-therapie	E3	Keine Einschränkungen	A3	
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit wird berichtet/analysiert	A4	Kein Endpunkt der genannten Kategorien ist verfügbar
Studien-typen	E5	RCT	A5	RCT, für die keine Ergebnisse vorliegen; genetische, tierische, In-Vitro- oder nicht-randomisierte Studien, Fallbericht; Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf RCT basieren, Review-Artikel ohne zusätzliche relevante Quellen
Studien-	E6	≥ 48 Wochen	A6	< 48 Wochen

Kategorie	**Einschlusskriterien**[1]		**Ausschlusskriterien**	
dauer				
Publikationstyp	E7	Vollständige Publikation, Ergebnisse aus Studienregistereinträgen oder klinischen Studienberichten ist verfügbar und konform mit dem CONSORT-Statement.	A7	Zusätzliche Publikation ohne weitere relevante Informationen, Konferenz-Abstracts, Poster
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
1: Für Einschlusskriterium E1 (Population), E2 (Intervention) und E3 (Vergleichstherapie) ist es ausreichend, wenn mindestens 80 % der eingeschlossenen Personen diese Kriterien erfüllen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 von weniger als 80 % der Patienten erfüllt werden, werden nur berücksichtigt, wenn Subgruppenanalysen für Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, vorliegen.				

Um die bestmögliche verfügbare Evidenz für einen historischen Vergleich in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet zu identifizieren, wurde die systematische bibliographische Literaturrecherche sowie die Studienregisterrecherche auch für die zVT, eine individuell optimierte antiretrovirale Therapie, durchgeführt. Die Recherchen waren so angelegt, dass vergleichende und nicht-vergleichende interventionelle Studien ohne Einschränkungen bezüglich der Vergleichstherapie identifiziert werden konnten. Im Folgenden werden Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Studien mit der zVT als Intervention vorgestellt (Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit der zVT

Kategorie	**Einschlusskriterien**[1]		**Ausschlusskriterien**	
Population	E1	Erwachsene Patienten, die mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion infiziert sind, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	A1	Patienten mit anderen HIV-Typen, Patienten ohne multiresistente Erkrankung
Intervention	E2	Eine individuell optimierte antiretrovirale Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung	A2	
Vergleichs-therapie	E3	Keine Einschränkungen	A3	
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit wird berichtet/analysiert	A4	Kein Endpunkt der genannten Kategorien ist verfügbar
Studien-typen	E5	RCT	A5	RCT, für die keine Ergebnisse vorliegen; genetische, tierische, In-Vitro- oder nicht-randomisierte Studien, Fallbericht; Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf RCT basieren, Review-Artikel ohne zusätzliche relevante Quellen
Studien-dauer	E6	≥ 48 Wochen	A6	< 48 Wochen
Publikation styp	E7	Vollständige Publikation, Ergebnisse aus Studienregis-tereinträgen oder klinischen Studienberichten ist ver-fügbar und konform mit dem CONSORT-Statement.	A7	Zusätzliche Publikation ohne weitere relevante Informationen, Konferenz-Abstracts, Poster
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
1: Für Einschlusskriterium E1 (Population), E2 (Intervention) und E3 (Vergleichstherapie) ist es ausreichend, wenn mindestens 80 % der eingeschlossenen Personen diese Kriterien erfüllen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 von weniger als 80 % der Patienten erfüllt werden, werden nur berücksichtigt, wenn Subgruppenanalysen für Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, vorliegen.				

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.

Es wurde eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt, um relevante Studien zu identifizieren, die das Ausmaß des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens von Ibalizumab untersuchen. Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 15.06.2020 über die Suchoberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken Medline, Embase und den Cochrane-Datenbanken (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews) nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen durchgeführt.

Die verwendete Suchstrategie besteht aus einer Kombination von Schlagwortblöcken für Indikation und Intervention. Die Suchstrategie wird an die jeweilige Datenbank angepasst. Es gibt keine zeitliche Begrenzung. Berücksichtigt werden Studien, die in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind. Informationen zum Suchprozess und eine detaillierte Liste aller Suchstrategien und aller Suchbegriffe finden Sie in Anhang 4-A.

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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, 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/arzneimittel-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 Suche nach Studien mit Ibalizumab in Studienregistern wurde am 01.07.2020 in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), im Suchportal der International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) der Weltgesundheitsorganisation (WHO, http://apps.who.int/trialsearch/) und im EU-Register für klinische Studien (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) durchgeführt.

Die Suche nach Studien mit einem Komparator für einen historischen Vergleich wurde am 01.07.2020 in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov) und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal der WHO, http://apps.who.int/trialsearch/) sowie im EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) durchgeführt.

Je nach den Möglichkeiten wurden in der jeweiligen Datenbank Schlüsselwörter für Indikation und Intervention verwendet. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die verwendeten Suchstrategien wurden an die durchsuchten Plattformen angepasst. Diese sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Darüber hinaus wurde eine gezielte Suche nach Studienergebnissen von bereits anderweitig identifizierten Studien in den Datenbanken der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA, https://clinicaldata.ema.europa.eu) und des deutschen Arzneimittelinformationssystems

(AMIS, https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/) durchgeführt.

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[1]. 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 nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie für die zVT wurde am 09.07.2020 gemäß den Vorgaben auf der Webseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (https://www.g-

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

ba.de/informationen/nutzenbewertung/) durchgeführt. Dabei wurde nach Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V gesucht.

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl der Studien aus den Ergebnissen der Recherchen wurde von zwei Personen unabhängig voneinander vorgenommen. Die Auswahl erfolgt auf der Grundlage der zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Ein Konsens über abweichende Meinungen im Auswahlverfahren wurde durch Diskussion erzielt.

Die Ergebnisse der Studienauswahl aus der bibliographischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern sowie auf der Website der G BA werden in den Abschnitten 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4 (RCT) sowie 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4 dargestellt.

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.

Da im Allgemeinen ein hohes Verzerrungspotential für nicht-kontrollierte oder nicht-vergleichende Studien angenommen werden kann, wird auf die Bewertung des Verzerrungspotentials für die Studien TMB-301 und TMB-311 verzichtet (Higgins und Green 2008; IQWiG 2017). Bei der Studie TNX-355.03 handelt es sich zwar um eine RCT, allerdings wird für den nicht-adjustierten historischen Vergleich nur der Placebo-Arm herangezogen, da in den Ibalizumab-Armen ein nicht zulassungskonformes Behandlungsregime verwendet wurde. Deshalb kann auch für Studie TNX-355.03 von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Die detaillierte Bewertung des Verzerrungspotentials der Studie TNX-355.03 ist in Anhang 4-F dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Das Design und die Methodik werden für RCTs gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements vorgestellt (Items 2b bis 14 und CONSORT-Flussdiagramm; Anhang 4-E). Die Anwendung des CONSORT-Statements basiert neben der Checkliste auf weiteren Erläuterungen zu den einzelnen Punkten (Moher et al. 2010; Schulz et al. 2010).

Demnach sollen das Ziel der Studie und die damit verbundenen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die berücksichtigten Zielvariablen anhand hinreichender Kriterien klar definiert werden (Items 2b – 6). Um die Signifikanz der Studien beurteilen zu können, müssen die Einzelheiten der Fallzahlbestimmung, die Erstellung der Randomisierungsreihenfolge, die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen, die Verblindung und schließlich die Anwendung adäquater statistischer Analysemethoden dargestellt werden (Items 7 – 12). Darüber hinaus werden Informationen über die Anzahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten gegeben. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden adäquat beschrieben. Darüber hinaus wird der Zeitraum angegeben, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattgefunden hat, so dass es möglich ist, diese später in einen chronologischen Zusammenhang zu stellen (Items 13 – 14).

Die Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) beschriebenen, nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Studien TMB-301 und TMB-311, wurden anhand der Items 1 bis 22 des Transparent Reporting of Evaluations

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

with Non-Randomized Design (TREND)-Statements dargestellt (Anhang 4-E). Die Studienmethoden u. a. mit Beschreibung der Patientenpopulation (Ein- und Ausschlusskriterien), Intervention, Zielen und Zielkriterien, Fallzahlbestimmung sowie statistischen Methoden sind in den Items 3 bis 11, die Studienergebnisse mit Patientenfluss (Flow-Chart) in den Items 12 bis 18 abgebildet.

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

Patientencharakteristika

Die Studienpopulationen der Zulassungsstudien von Ibalizumab, TMB-301 und TMB-311, werden unter Verwendung der folgenden Merkmale in Abschnitt 4.3.2.3.1 beschrieben.

- Demographische Charakteristika
    - Geschlecht
    - Ethnizität
    - Abstammung
    - Alter (Jahre)

- Krankheitsspezifische Charakteristika
    - Viruslast (log_{10} Kopien/ml)
    - CD4+ Zellzahl (Zellen/mm³)
    - HIV-1 RNA (Kopien/ml)
    - CD4+ Zellzahl < 200 Zellen/mm³
    - Anteil an Patienten, die ein Prüfpräparat benötigen

Für die zum nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogene Studie TNX-355.03 erfolgt die Beschreibung der Zielpopulation unter Verwendung der folgenden Merkmale in Abschnitt 4.3.2.3.1:

- Demographische Charakteristika
    - Geschlecht
    - Abstammung
    - Alter (Jahre)
- Krankheitsspezifische Charakteristika
    - Viruslast (log_{10} Kopien/ml)
    - HIV-1 RNA (kategorial; in Kopien/ml)
    - CD4+ Zellzahl (Zellen/mm³)
    - CD4+ Zellzahl < 200 Zellen/mm³

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) werden Ergebnisse zu nachfolgenden patientenrelevanten Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit zur Beurteilung des Ausmaßes des patientenrelevanten Zusatznutzens von Ibalizumab gegenüber der zVT gemäß § 3 Abs. 2 und 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA herangezogen (BMJV 2019; G-BA 2020). „Als ‚patientenrelevant' soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ (IQWiG 2017).

Die HIV-Infektion ist für die verheerendste globale Pandemie des letzten Jahrhunderts verantwortlich. Seit 1981 sind mehr als 39 Millionen Menschen an HIV/AIDS gestorben. Die antiretrovirale Therapie (ART) zur Behandlung der HIV-Infektion hat sich seit dem Aufkommen wirksamer Kombinationstherapien im Jahr 1996 stetig verbessert und die HIV-bedingte Morbidität und Mortalität in allen Stadien der HIV-Infektion und -Übertragung verringert. Die Verringerung der HIV-1-Replikation durch ART führt zu klinischen Verbesserungen und verringert die Virusübertragung. HIV-1-Arzneimittelresistenz (HIVDR) kann als Folge einer unvollständigen Virusunterdrückung während der ART erworben werden und stellt ein Haupthindernis für die Infektionskontrolle dar (BHIVA 2016).

Endpunkte, die zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes führen, sind dem patientenrelevanten Zielparameter Morbidität zuzuordnen. Die Zielpopulation von Ibalizumab, für die es nicht möglich ist, ein suppressives antivirales Regime ohne Ibalizumab zu aufzubauen, benötigen insbesondere eine zusätzliche Therapieoption, die ihnen die Chance auf eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und auf eine virale Suppression bietet. Auch aus epidemiologischer und gesundheitspolitischer Sicht ist es wichtig, eine virologische Suppression zu erreichen, um das Übertragungsrisiko und weitere Komorbiditäten, die die Patienten sonst bekommen könnten, zu reduzieren.

Die in diesem Dossier enthaltenen Studien betrachten Endpunkte der Morbidität und Sicherheit über einen Zeitraum von (mindestens) 48 Wochen. Die in diesem Dossier berücksichtigten Endpunkte sind unten aufgeführt. Die Endpunkte zwischen den Studien wurden analog erhoben. Anschließend werden die Patientenrelevanz und die Validierung dieser Endpunkte bewertet.

- **Mortalität**
  - Die Mortalität wird im Zusammenhang mit der Sicherheit als die Anzahl der Todesfälle während der Studie erfasst und im Abschnitt Sicherheit und Verträglichkeit als tödliche Nebenwirkungen dargestellt.
- **Morbidität**
  - Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml)
- **Lebensqualität**
  - Nicht evaluiert[5]
- **Sicherheit und Verträglichkeit**
  - Gesamtrate therapiebedingte Unerwünschte Ereignisse (UE)

[5] In der Studie TMB 301 wurde die Lebensqualität mit dem Fragebogen Functional Assessment of HIV Infection ab Baseline bis zum Ende der Studie in Woche 25 ausgewertet. Da diese Dauer nicht anerkannt wird, werden sie in diesem Dossier nicht dargestellt.

- Gesamtrate therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4
- Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)
- Tödliche UE
- Gesamtrate der Studien-/Therapieabbrüche aufgrund von UE
- AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)
- UE nach SOC und PT

Morbidität

Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml)

Patientenrelevanz

Die Viruslast ist ein anerkanntes Kriterium für Morbidität und Mortalität. Vlahov et al. haben gezeigt, dass bei Patienten mit einer Viruslast von 30.000 Kopien/ml und niedrigen CD4-Zellzahlen eine signifikante Wahrscheinlichkeit des Fortschreitens bis zum AIDS-Stadium oder Tod besteht (Vlahov et al. 1998). Das Fortschreiten der HIV-Infektion/HIV-Krankheit erstreckt sich über viele Jahre. Darüber hinaus ist ein rascher wissenschaftlicher Fortschritt zu beobachten, so dass nur klinische Befunde zur Beurteilung der Prognose, der Therapiebedürftigkeit und insbesondere der Wirksamkeit einer ART „weder im Einzelfall noch im Rahmen klinischer Studien ausreichend“ sind (G-BA 2004). Seit der Verfügbarkeit von hochwirksamen antiretroviralen Therapien (HAART) sind klinische Studien im Bereich der HIV-Infektion in der Regel nicht mehr darauf ausgerichtet, einen Effekt im Sinne von verhinderten AIDS-definierenden Ereignissen nachzuweisen. Dazu reichen die Ereignishäufigkeiten für diesen langsam fortschreitenden Krankheitsverlauf innerhalb einer Studiendauer von z.B. 48 Wochen nicht aus. Daher ist die Verwendung von bewährten und etablierten Surrogatparametern wie der Viruslast unabdingbar, um eine rechtzeitige Beurteilung des Krankheitsverlaufs zu ermöglichen (G-BA 2004). Das Ausmaß von HIV im Blut wird durch die Messung der Viruslast angegeben. Sie ist auch ein Maß für die Krankheitsaktivität und ein anerkanntes Kriterium für Morbidität und Mortalität (Vlahov et al. 1998; Hogg et al. 2001). Sowohl in der Phase-III-Studie TMB-301 als auch in der Langzeitstudie TMB-311 dient die Veränderung der Viruslast als primärer Endpunkt für den Nachweis der Wirksamkeit von Ibalizumab bei der Behandlung der multiresistenten HIV-1-Infektion (TaiMed Biologics Inc. 2018, 2019).

Validierung

Die nachhaltige Reduktion der HIV-1 RNA gilt als Ziel der ART, da eine dauerhafte Reduktion der HIV-1 RNA auf < 50 Viruskopien pro ml (Kopien/ml) die Resistenzentwicklung und das nachfolgende Therapieversagen wirksam verhindern kann (DAIG 2019). Die Reduktion der HIV-1-RNA eines Patienten auf < 50 Kopien/ml nach 48 Wochen stellt einen ebenso validen wie akzeptierten Endpunkt in der frühen Nutzenbewertung im vorgestellten Anwendungsgebiet dar, wie bereits mehrfach in früheren Nutzenbewertungen gezeigt wurde (G-BA 2012a, 2012b, 2013, 2014, 2015, 2016a, 2016b, 2018, 2019b, 2019c).

Operationalisierung

Die Viruslast misst die Anzahl der Viruskopien im Blut und wird als Anzahl der Viruskopien pro ml (Kopien/ml) ausgedrückt. Sowohl in der Phase-III-Studie TMB-301 als auch in der Langzeitstudie TMB-311 wurde die Viruslast quantitativ durch Entnahme von Blutproben gemessen. In der Studie TMB 301 wurden Blutproben zum Zeitpunkt des Screenings, am Tag 0, vor der Infusion bei Besuchen mit Infusion (Tag 7, Tag 14, Tag 21 und Wochen 5, 9, 13, 17, 21, 23) und am Ende der Studie entnommen (TaiMed Biologics Inc. 2018). In der Studie TMB-311 wurde bei allen wesentlichen Besuchen (Tag 7 und Wochen 24, 48, 72, 96) Blut abgenommen (TaiMed Biologics Inc. 2019). In ähnlicher Weise wurde in der Studie TNX-355.03, einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten, dreiarmigen Phase-2a-Studie, in der zwei explorative Behandlungsschemata (Ibalizumab 10 & 15 mg/kg-Dosierungen) gegenüber Placebo+OBR untersucht wurden, die Viruslast quantitativ gemessen, indem bei beiden Screening-Besuchen Blutproben genommen wurden; am Tag 1 vor Therapiebeginn; bei doppelblinder Behandlung in den Wochen 1, 2, 3 und 4, dann alle 4 Wochen bis Woche 48 (Ende der doppelblinden Behandlung) (TaiMed Biologics Inc. 2009). Eine Verringerung der Viruslast wird als Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten angesehen.

In den Studien TMB-301 und TMB-311 war der primäre Endpunkt das virologische Ansprechen, definiert als das Erreichen einer Reduktion der Viruslast um $\geq 0{,}5\ \log_{10}$, die am Tag 7 nach der ersten Dosis ausgewertet wurde (TaiMed Biologics Inc. 2018, 2019). Darüber hinaus wurden zusätzliche Zeitpunkte für eine Reduktion der Viruslast um $\geq 0{,}5\ \log_{10}$ sowie eine Definition einer Reduktion um $\geq 1{,}0$ log10 zu mehreren Zeitpunkten verwendet. In der Studie TNX-355.03 war der primäre Wirksamkeitsendpunkt die mittlere Veränderung der HIV-1-RNA-Spiegel in Woche 24 gegenüber Baseline. Sekundäre und explorative Definitionen des virologischen Ansprechens beinhalteten die Reduzierung der Viruslast um $\geq 0.5\ \log_{10}$ oder $\geq 1.0\ \log_{10}$ zu und bis Woche 24 bzw. 48 sowie das Erreichen von < 50 Kopien/ml oder < 400 Kopien/ml der HIV-1-RNA (TaiMed Biologics Inc. 2009).

Zusammenfassung

Der Endpunkt virologisches Ansprechen ist patientenrelevant, da er in direktem Zusammenhang mit HIV, der Übertragbarkeit, der Freisetzung des Virus und der Pathogenese der Krankheit steht und ein etabliertes Instrument zur Messung der viralen Replikation und der Wirksamkeit einer ART im Behandlungsalltag ist. Der Endpunkt der Studie wurde regelmäßig mit einem validen und robusten Messinstrument bestimmt. Eine reduzierte Viruslast während der Behandlung wirkt sich positiv auf die Symptome der Krankheit aus. Die Reduktion der Viruslast auf < 50 Kopien/ml (nicht nachweisbar) wird als Ansprechen bewertet.

Sicherheit und Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte sind allgemein akzeptierte Endpunkte zur Bestimmung des Sicherheitsprofils oder zur Bewertung von Nutzen und Schaden medizinischer Interventionen und sind daher für Patienten direkt relevant. Sie spiegeln die Sicherheit und

Verträglichkeit des Medikaments wider und geben Auskunft über die Nebenwirkungen des Medikaments. Dazu gehören therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (UE), schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4, schwerwiegende therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (IQWiG 2017).

Die Sicherheit und Verträglichkeit einer lebenslangen Therapie ist im Allgemeinen besonders wichtig, da die mit der Therapie verbundenen Nebenwirkungen einer der Hauptgründe für eine Änderung der ART sind (Cicconi et al. 2010; Davidson et al. 2010; Abgrall et al. 2013). Darüber hinaus haben Nebenwirkungen einen erheblichen Einfluss auf die Adhärenz, was zu einem Anstieg der Viruslast, gefolgt von virologischem Versagen, Resistenzentwicklung und schließlich zur Entstehung von AIDS oder zum Tod führen kann, selbst wenn die Behandlung nur kurz unterbrochen wird (Paterson et al. 2000; Bangsberg et al. 2001; Mannheimer et al. 2002; Kitahata et al. 2004; Danel et al. 2006; El-Sadr et al. 2006; Parienti et al. 2010; Bae et al. 2011; Al-Dakkak et al. 2013). Zudem werden Patienten mit einer HIV-Infektion zusätzlich dadurch belastet, dass Nebenwirkungen wie Hautausschläge oft von außen sichtbar sind und somit ungewollt die Krankheit anzeigen und zur Stigmatisierung führen können. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass Nebenwirkungen zu einer verminderten Produktivität und Ressourcennutzung am Arbeitsplatz führen (daCosta DiBonaventura et al. 2012). Aus multifaktoriellen Gründen haben HIV-infizierte Patienten ein erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten, z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Dyslipidämie und metabolisches Syndrom sowie psychische Erkrankungen. Die durch HIV verursachten chronischen Entzündungsreaktionen tragen wesentlich dazu bei (Capeau 2011). Hinzu kommen die Auswirkungen einer jahrelangen Exposition gegenüber antiretroviralen Wirkstoffen. Dies verdeutlicht die Relevanz des Verträglichkeitsprofils der eingesetzten antiretroviralen Wirkstoffe.

Operationalisierung

Ein UE ist definiert als jedes unerwartete Auftreten eines medizinischen Effekts bei einem Patienten in einer klinischen Studie, der die Studienmedikation erhalten hat. Das UE muss nicht notwendigerweise mit dem Prüfpräparat assoziiert sein. Eine Nebenwirkung ist definiert als ein durch das Prüfpräparat ausgelöstes UE. Jedes UE, das nach der ersten Dosis des Prüfpräparats und bis zu 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis des Prüfpräparats auftrat, wurde unabhängig von seiner Assoziation mit dem Prüfpräparat aufgezeichnet. Ein therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event, TEAE) wurde definiert als jedes Ereignis, das vor der Exposition mit der Studienmedikation nicht auftrat oder jedes Ereignis, das nach der Exposition mit der Studienmedikation in seiner Intensität oder Häufigkeit zunahm.

Die Intensität der UE wurde vom untersuchenden Arzt anhand der folgenden Kriterien als leicht, mäßig, schwer oder potenziell lebensbedrohlich eingeschätzt:

- Mild (Grad 1): Die Symptome verursachten keine oder minimale Beeinträchtigung normaler sozialer und funktioneller Aktivitäten.

- Mäßig (Grad 2): Die Symptome verursachten keine oder minimale Beeinträchtigung normaler sozialer und funktioneller Aktivitäten: Die Symptome verursachten mehr als minimale Beeinträchtigungen normaler sozialer und funktioneller Aktivitäten.

- Schwer (Grad 3): Die Symptome verursachten keine oder minimale Beeinträchtigung normaler sozialer und funktioneller Aktivitäten: Die Symptome verhinderten die Durchführung normaler sozialer und funktioneller Aktivitäten.

- Potenziell lebensbedrohlich (Grad 4): Symptome, die zum Versagen bei der Ausübung grundlegender autarker Funktionen führten ODER medizinische oder chirurgische Eingriffe, die eine dauerhafte Beeinträchtigung, Behinderung oder den Tod verhindern sollen.

Ein UE wurde als schwerwiegendes UE (SUE) definiert, wenn es nach Ansicht des Prüfers oder Sponsors zu einem der folgenden Ergebnisse führte: Tod, lebensbedrohliches UE, stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes, anhaltende oder erhebliche Unfähigkeit oder erhebliche Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen, oder eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler. Studien- oder Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden definiert als Ereignisse, bei denen der Patient unter einem inakzeptablen unerwünschten Ereignis litt und eine infusionsbedingte Reaktion zeigte, durch die der Prüfer den Patienten von der Studie ausschloss oder die weitere Behandlung mit der Studienmedikation abbrach.

Validierung

Die Erfassung der oben aufgeführten unerwünschten Ereignisse in den eingeschlossenen Studien folgt internationalen Standards und ist daher validiert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, v.17.0 für die Studien TMB 301 und TMB 311 und v10.1 für die Studie TNX-355.03) und der Schweregrad der UE wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, Version 4) des *National Cancer Institute* klassifiziert.

Zusammenfassung

Der Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit, der durch die Raten der UE dargestellt wird, ist direkt patientenrelevant und wird in den bei der Nutzenbewertung berücksichtigten Studien angemessen berücksichtigt.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[7] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[8, 6] 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.

Um eine breitere Datenbasis zu erhalten und die Daten für mindestens 48 Wochen auswerten zu können, werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien TMB-301 und TMB-311 gepoolt, ohne die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Studie als Faktor zu verwenden. Da beide Studien hinsichtlich der Patientenpopulationen, der Einschlusskriterien sowie der verwendeten

[6] 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.
[7] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[8] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Endpunktdefinitionen ähnlich sind und die Anzahl der Patienten gering ist, wird dieser Ansatz als akzeptabel angesehen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

In den klinischen Studien wurden mehrere Definitionen der Reduktion der Viruslast verwendet. Darüber hinaus wurden in der Analyse auch verschiedene Populationen verwendet (z.B. Intention-to-Treat vs. Per Protocol vs. On Treatment) (TaiMed Biologics Inc. 2009, 2018, 2019).

Im Rahmen des historischen Vergleichs wurden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich des Ausschlusses von Patienten durchgeführt, die im Rahmen ihrer OBR in den Studien TMB-301 und / oder TMB-311 Entry-Inhibitoren als Teil ihres OBR verwendet haben, sowie eine modifizierte Intention-to-Treat-Analyse, die nur Patienten aus der Studie TMB-301 einschloss, die in die TMB-311-Kohorte 1 eingeschlossen waren und vorher nicht abgebrochen hatten.

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 therapeutische Effekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise auf Effektmodifikationen gibt. Als Datenquellen werden Subgruppenanalysen aus Studienberichten und Post-hoc-Analysen verwendet. Die folgenden Subgruppen wurden a priori geplant:

- Alter (< 50 vs. ≥ 50)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. andere)
- Region (USA vs. Taiwan)

Darüber hinaus wurde während des Zulassungsverfahrens in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) eine weitere Subgruppenanalyse gefordert:

- Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats (ja vs. nein)

Gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 5.0 sollen statistisch valide Subgruppenanalysen in der Regel nur dann durchgeführt werden, „wenn jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen in binären Daten aufgetreten sind" (IQWiG 2017). Aus diesem Grund wurden für Abstammung und Region keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Um die Kategorie des Schweregrades der Erkrankung abzudecken, werden zusätzliche Subgruppenauswertungen zur Baseline-Viruslast (< 10.000, 10.000 – 70.000 und > 70.000 Kopien/ml) und zur Baseline-$CD4^+$-Zellzahl (< 200 / ≥ 200 Zellen pro mm^3) vorgestellt. Im vorliegenden Dossier erfolgt eine deskriptive Darstellung der Subgruppen.

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 Analysemethode darstellen[9]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[10] 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)[11] und Rücker (2012)[12] vorgestellt.

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[13].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren

[9] 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.
[10] 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.
[11] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[12] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[13] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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[14, 15, 16]

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.*
- *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.*

Nicht zutreffend.

[14] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[15] 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
[16] 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.

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 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
TNX-355.03	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 48 Wochen doppel-blind. Bis zu weiteren 168 Wochen unverblindet bei Therapieansprechen	Intravenöse Infusionen von Ibalizumab und Placebo • Arm A: 15 mg/kg Ibalizumab und Placebo wöchentlich für die ersten 9 Gaben (bis zur Visite der Woche 8), danach intravenöse Infusionen mit 15 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen • Arm B: 10 mg/kg Ibalizumab wöchentlich für die ersten 9 Gaben (bis zur Visite der Woche 8), danach intravenöse Infusionen mit 10 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen • Placebo Arm: Placebo, wöchentlich für die ersten 9 Gaben (bis zur Visite der Woche 8), danach intravenöse Infusionen mit Placebo alle 2 Wochen Alle Patienten erhielten zusätzlich eine optimierte Basistherapie (OBR).
kg: Kilogramm; mg: Milligramm; OBR: optimierte Basistherapie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Tabelle 4-9 ist der 01.07.2020

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
TNX-355.03	Nicht E2 (Dosierung von Ibalizumab nicht entsprechend der Zulassung)

Die Interventionsarme der Studie TNX-355.03 werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da sie nicht zulassungskonform sind (EMA 2020). Der Vergleichsarm (Placebo + OBR) wird jedoch für den historischen Vergleich gegenüber den Studien TMB-301/TMB-311 herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3).

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.

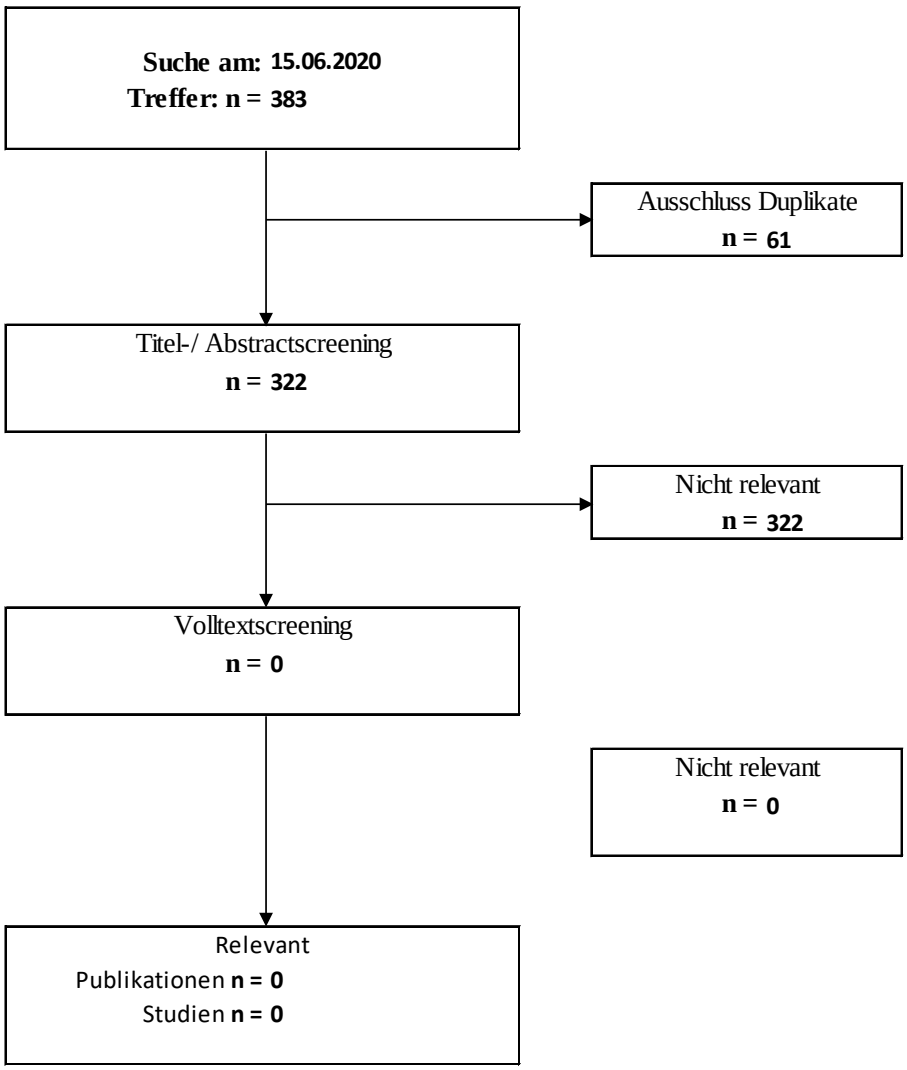


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 15.06.2020 über die Ovid-Plattform in den Literaturdatenbanken MEDLINE, EMBASE wie auch den Cochrane Datenbanken (Cochrane Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews) durchgeführt. Es wurde nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen gesucht, die RCTs mit dem Medikament Ibalizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MDR-HIV-1-Infektion, für die es sonst nicht möglich ist, ein suppressives antivirales Regime zu konstruieren, beschreiben oder sich auf diese beziehen. Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-A beschrieben.

Die systematische Recherche identifizierte insgesamt 383 Referenzen, davon 67 in MEDLINE, 311 in EMBASE, 5 im Cochrane Register of Controlled Trials und 0 in der Cochrane Database of Systematic Reviews. Nach der Bereinigung um 61 Duplikate, wurden die verbleibenden 322 Referenzen auf Titel- und Abstractebene überprüft. Nach Durchsicht der Titel und Abstracts wurden 322 Referenzen von beiden Reviewern einstimmig ausgeschlossen. Daher wurden keine Referenzen im Volltext bewertet. Die Reviewer hielten daher 0 der bewerteten Publikationen für relevant.

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 4-9) 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 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, 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 4-11 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.

Tabelle 4-11 hat den Status 01.07.2020 (Datum der Studienregisterrecherche.

Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B angegeben. Nach Eingabe der Suchstrategien in den Studienregistern ergaben sich insgesamt 17 Treffer. Es wurden keine relevanten RCTs identifiziert. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D beschrieben und enthalten somit 17 Registereinträge.

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 4-9) 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 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**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				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Status der Information in Tabelle 4-12 ist der 09.07.2020.

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 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
Nicht zutreffend						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, 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 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 ≥ 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 4-19: 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 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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.

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. [17]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

[16] unbesetzt

- 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 4-22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-23 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 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	**p=0,003**	**p=0,041**	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	**p<0,001**	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

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 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 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

Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Daten-schnitt	Therapiearme
Hu5A8.01	ja	ja	abgeschlossen	Einzeldosis-studie	Intravenöse Einzeldosis-Infusionen von Ibalizu-mab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					• 0,3 mg/kg • 1,0 mg/kg • 3,0 mg/kg • 10,0 mg/kg • 25,0 mg/kg
TNX-355.02	ja	ja	abgeschlossen	9 Wochen für Arm A und Arm B, 8 Wochen für Arm C	Intravenöse Infusionen von Ibalizumab • Arm A: 10 mg/kg wöchentlich • Arm B: 10 mg/kg Aufsättigungsdosis, gefolgt von 6 mg/kg alle 2 Wochen • Arm C: 25 mg/kg alle 2 Wochen
TNX-355.03	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 48 Wochen doppel-blind. Bis zu weiteren 168 Wochen unverblindet bei Therapieansprechen	Intravenöse Infusionen von Ibalizumab und Placebo • Arm A: 15 mg/kg Ibalizumab und Placebo wöchentlich für die ersten 9 Gaben (bis zur Visite der Woche 8), danach intravenöse Infusionen mit 15 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen • Arm B: 10 mg/kg Ibalizumab wöchentlich für die ersten 9 Gaben (bis zur Visite der Woche 8), danach intravenöse Infusionen mit 10 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen • Placebo Arm: Placebo, wöchentlich für die ersten 9 Gaben (bis zur Visite der Woche 8), danach intravenöse Infusionen mit Placebo alle 2 Wochen Alle Patienten erhielten zusätzlich eine optimierte Basistherapie (OBR).

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Daten-schnitt	Therapiearme
TMB-202	ja	ja	abgeschlossen	48 Wochen, abgeändert zu 24 Wochen	Intravenöse Infusionen • Arm A: 800 mg von Ibalizumab alle 2 Wochen+Placebo für Ibalizumab 2.000 mg alle 4 Wochen • Arm B: 2.000 mg von Ibalizumab alle 4 Wochen + Placebo für Ibalzumab 800 mg alle 2 Wochen Alle Patienten erhielten OBR.
TMB-301	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Intravenöse Infusionen von Ibalizumab • 2000 mg Einzeldosis, gefolgt von 800 mg alle 2 Wochen Alle Patienten erhielten OBR.
TMB-311[a]	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 144 Wochen, ab-geändert zu 110 Wochen	Intravenöse Infusionen von Ibalizumab[b] Kohorte 1: • Für Patienten von TMB-301: 800 mg Ibalizumab alle 2 Wochen • Für Patienten von TMB-202: 800 mg alle 2 Wochen oder 2.000 mg alle 4 Wochen Kohorte 2: • 2000 mg Einzeldosis, gefolgt von 800 mg alle 2 Wochen Alle Patienten erhielten OBR.

INDs: Vom Prüfer gesponserte Anträge für neue Medikamente; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; OBR: optimierte Basistherapie

[a] Studie TMB-311 schloss Patienten von Studie TMB-301, Studie TMB-202 (die im Rahmen von Investigator INDs als Erweiterung der Studie TMB-202 verfolgt wurden) und alle neuen in Frage kommenden Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten, die zuvor nicht in den Studien TMB-301 oder TMB-202 untersucht wurden.

[b] Die Patienten in Kohorte 1 setzten ihre Erhaltungsdosis von Ibalizumab aus der vorangegangenen Studie fort. Kohorte 2 umfasst nur Patienten, die nie zuvor Ibalizumab erhalten haben.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Tabelle 4-33 ist der 01.07.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-33 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Hu5A8.01	Nicht E2 (Dosierung von Ibalizumab nicht entsprechend der Zulassung)
TNX-355.02	Nicht E2 (Dosierung von Ibalizumab nicht entsprechend der Zulassung)
TMB-202	Nicht E2 (Dosierung von Ibalizumab nicht entsprechend der Zulassung)

Die Interventionsarme der Studie TNX-355.03 werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da sie nicht zulassungskonform sind (EMA 2020). Der Vergleichsarm (Placebo + OBR) wird jedoch für den historischen Vergleich gegenüber den Studien TMB-301/TMB-311 herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3).

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.

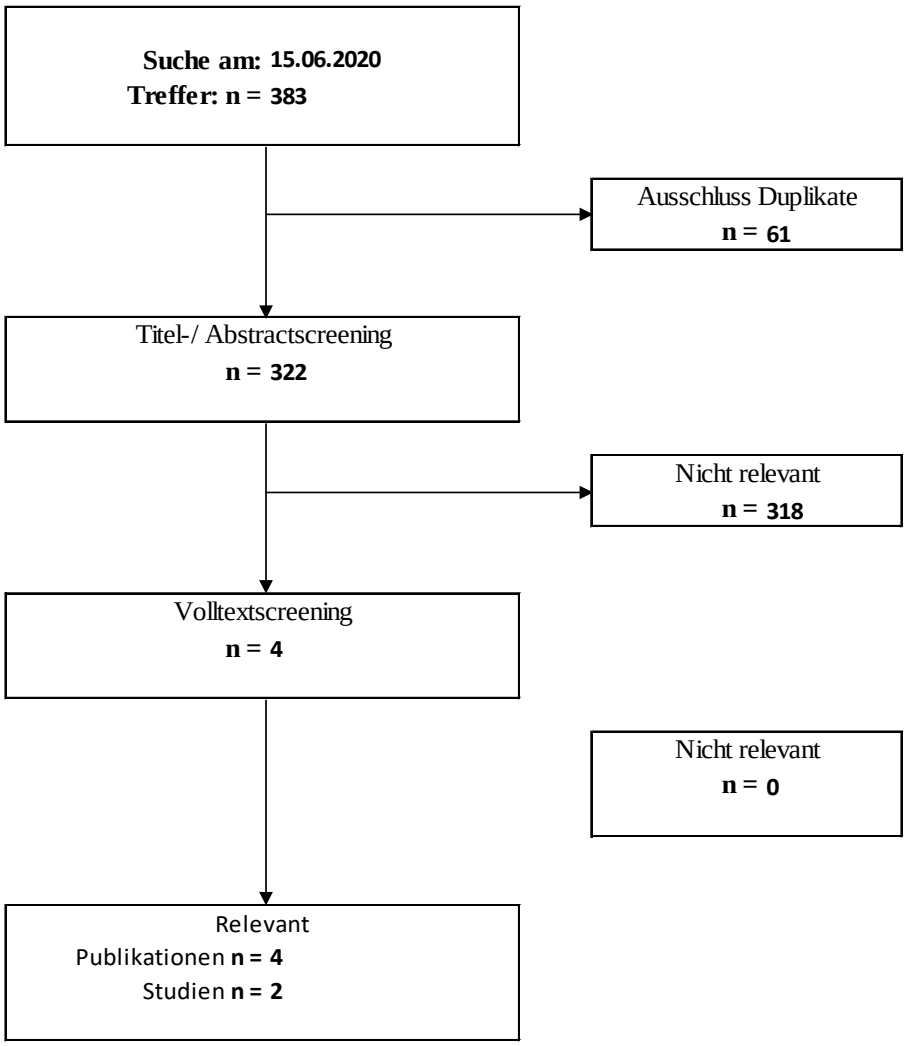


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 15.06.2020 über die Ovid-Plattform in den Literaturdatenbanken MEDLINE, EMBASE wie auch den Cochrane Datenbanken (Cochrane Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews) durchgeführt. Es wurde nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen gesucht, die andere vergleichende oder nicht vergleichende Studien mit dem Medikament Ibalizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MDR-HIV-1-Infektion, für die es sonst nicht möglich ist, ein suppressives antivirales Regime

zu konstruieren, beschreiben oder sich auf diese beziehen. Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-A beschrieben.

Die systematische Recherche identifizierte insgesamt 383 Referenzen, davon 67 in MEDLINE, 311 in EMBASE, 5 im Cochrane Register of Controlled Trials und 0 in der Cochrane Database of Systematic Reviews. Nach der Bereinigung um 61 Duplikate, wurden die verbleibenden 322 Referenzen auf Titel- und Abstractebene überprüft. Nach Durchsicht der Titel und Abstracts wurden 318 Referenzen von beiden Reviewern einstimmig ausgeschlossen. Die vier verbleibenden Referenzen wurden im Volltext überprüft. Auf Volltextebene wurden keine weiteren Referenzen ausgeschlossen. Die Reviewer schlossen alle vier auf Volltextebene geprüften Referenzen als relevant ein.

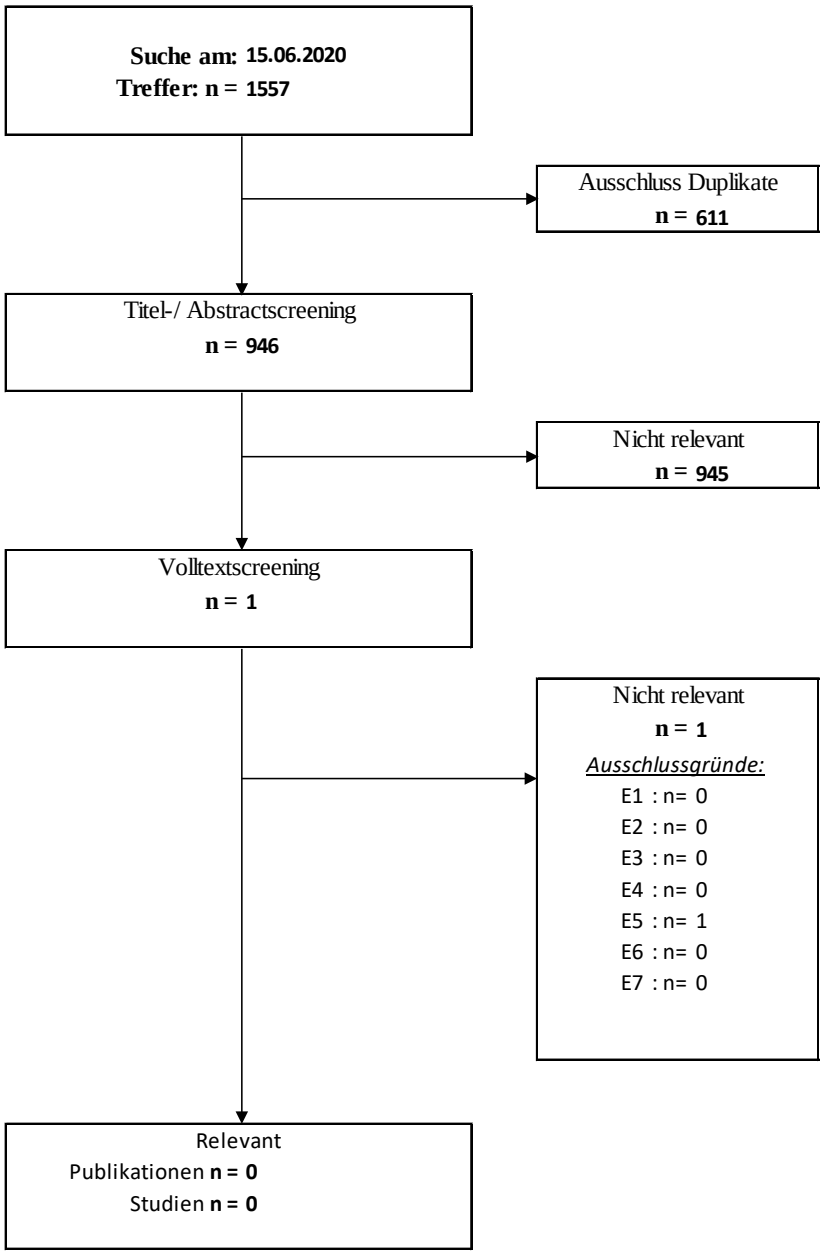


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusätzlich wurde am 15.06.2020 eine bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie über die Ovid-Plattform in den Literaturdatenbanken MEDLINE, EMBASE wie auch den Cochrane Datenbanken (Cochrane Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews) durchgeführt. Es wurde nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen gesucht, die andere vergleichende oder nicht vergleichende Studien mit einer optimierten Therapie zugelassener Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MDR-HIV-1-Infektion, für die es sonst nicht

möglich ist, ein suppressives antivirales Regime zu konstruieren, beschreiben oder sich auf diese beziehen. Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-A beschrieben.

Die systematische Recherche identifizierte insgesamt 1.557 Referenzen, davon 563 in MEDLINE, 753 in EMBASE, 231 im Cochrane Register of Controlled Trials und 10 in der Cochrane Database of Systematic Reviews. Nach der Bereinigung um 611 Duplikate, wurden die verbleibenden 946 Referenzen auf Titel- und Abstractebene überprüft. Nach Durchsicht der Titel und Abstracts wurden 945 Referenzen von beiden Reviewern einstimmig ausgeschlossen. Die eine verbleibende Referenz wurde im Volltext überprüft und basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien einstimmig durch beide Reviewer ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C). Die Reviewer schlossen keine der geprüften Referenzen als relevant ein.

4.3.2.3.1.3 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 4-9) 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 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
TNX-355.03	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov 2005), WHO ICTRP (WHO ICTRP 2015)	ja	nein	Abgeschlossen
TMB-301	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov 2020), WHO ICTRP (WHO ICTRP 2020)	Ja	ja (Emu et al. 2017; Emu et al. 2018)	Abgeschlossen
TMB-311	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov 2018), WHO ICTRP (WHO ICTRP 2018)	ja	ja (Emu et al. 2017; Emu et al. 2019; Moyle et al. 2019)	Abgebrochen
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 4-35 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.

Tabelle 4-35 hat den Status 01.07.2020 (Datum der Studienregisterrecherche).

Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B angegeben. Nach Eingabe der Suchstrategien sowohl für Ibalizumab als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studienregistern, ergaben sich insgesamt 17 Treffer (Ibalizumab-Suche und 969 Treffer (Vergleichstherapie-Suche) in ClinicalTrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP. Die eingeschlossenen pivotalen Studien TNX-355.03, TMB-301 and TMB-311 wurden in insgesamt 6 Registereinträgen in ClinicalTrials.gov und WHO ICTRP identifiziert (siehe Tabelle 4-35). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Studien TMB-301 and TMB-311 in beiden Recherchen identifiziert wurden (deshalb werden insgesamt 10 Treffer aus beiden Suchen eingeschlossen). Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D beschrieben und enthalten somit 976 Registereinträge (11 aus der Ibalizumab-Suche und 965 aus der Vergleichstherapie-Suche). Die Suche in der EMA Clinical Database und in der AMIS Datenbank wurden am 09.07.2020 durchgeführt und ergaben keine Treffer.

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 4-9) 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 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	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				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 *hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Status der Information in Tabelle 4-36 ist der 09.07.2020.

4.3.2.3.1.5 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 4-37: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
TNX-355.03	Ja	ja	nein	ja (TaiMed Biologics Inc. 2009)	ja (ClinicalTrials.gov 2005; WHO ICTRP 2015)	Nein
TMB-301	Ja	Ja	Nein	ja (TaiMed Biologics Inc. 2018)	ja (ClinicalTrials.gov 2020; WHO ICTRP 2020)	ja (Emu et al. 2017; Emu et al. 2018)
TMB-311	ja	ja	nein	ja (TaiMed Biologics Inc. 2019)	ja (ClinicalTrials.gov 2018; WHO ICTRP 2018)	ja (Emu et al. 2017; Emu et al. 2019; Moyle et al. 2019)

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Es waren keine direkt vergleichenden Studien verfügbar, um die vorliegende Fragestellung zu beantworten. Aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Zulassungsstudien für Ibalizumab (TMB-301 / TMB-311-Studien) war ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Um den medizinischen Zusatznutzen von Ibalizumab im Vergleich zur zVT nachzuweisen, wurde ein historischer (nicht adjustierter) Vergleich über eine Vergleichsstudie durchgeführt. Um Studien zu identifizieren, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung erwachsener Patienten in der untersuchten Indikation evaluiert wurde, wurde eine systematische Literatur- und Studienregisterrecherche nach den Standards der evidenzbasierten Medizin durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3). In Übereinstimmung mit den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Studien mit einer individuellen antiretroviralen Therapie in Abhängigkeit von der/den vorangegangenen Therapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere des Therapieversagens aufgrund eines virologischen Versagens und einer damit verbundenen Resistenz- oder Nebenwirkungsentwicklung, als

Vergleichstherapie herangezogen (G-BA 2019a). Um eine Vergleichbarkeit zu erreichen, wurden nur Studien herangezogen, bei denen der durch die OSS gemessene Resistenzstatus bekannt war. Darüber hinaus mussten die Ergebnisse für (mindestens) 48 Wochen vorliegen.

Im Folgenden werden die wesentlichen methodischen Aspekte beschrieben, die dem historischen Vergleich zugrunde liegen.

Statistisches Modell

Als Effektschätzer für den nicht-adjustierten historischen Vergleich werden für binäre Variablen (virologische Reaktion, Sicherheit und Verträglichkeit) das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berechnet. Die individuellen Patientendaten werden für die Studien TMB-301 und TMB 311 gepoolt (siehe Abschnitt 4.2.5.3) und dem Placebo+OBR-Arm aus der Studie TNX-355.03 gegenübergestellt. Die RR wird in erster Linie zur Interpretation der Ergebnisse verwendet. Inkonsistenzen zwischen den Effektschätzern (RR und OR) werden diskutiert. Für den Fall, dass Ereignisse mit binären Variablen in mindestens einem Behandlungsarm bei ≤ 1 % der Patienten aufgetreten sind, wird das Peto-Odds Ratio (POR) berechnet und für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet. Obwohl die Berechnung des POR im Falle unausgeglichener Gruppengrößen zu einer verzerrten Schätzung führen kann (Brockhaus et al. 2014), wird das POR auch in diesen Fällen berechnet. Dennoch wird der POR berechnet, und die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf allen Effektschätzern, sofern diese gleichgerichtet sind.

Prüfung auf Homogenität

Ein Homogenitätstest konnte nicht durchgeführt werden, da keine paarweisen Vergleiche zur Verfügung standen.

Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen der direkten und indirekten Vergleiche

Eine Überprüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen der direkten und indirekten Vergleiche wurde nicht durchgeführt, da keine direkten Vergleiche verfügbar waren.

Verwendetes Computerprogramm

Zur Berechnung der Analysen (Berechnung der Effektschätzer) wurde die Software ReviewManager 5.3 verwendet (The Nordic Cochrane Centre 2014).

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. 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.

Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
TNX-355.03	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten, die mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion infiziert sind	Arm A (n = 28): Alternierende intravenöse (IV) Infusionen mit 15 mg/kg Ibalizumab und Placebo, wöchentlich für die ersten 9 Dosen (bis zur Visite in Woche 8), dann IV Infusionen mit 15 mg/kg Ibalizumab alle zwei Wochen Arm B (n = 27): 10 mg/kg Ibalizumab IV Infusionen, wöchentlich für die ersten 9 Dosen (bis zur Visite in Woche 8), dann IV Infusionen mit 10 mg/kg Ibalizumab alle zwei Wochen	Verblindete Therapiephase: Minimum von 16 Wochen bis zu einem Maximum von 48 Wochen, oder bis Therapieversagen. Open-Label-Phase: Nach Woche 48 hatten die Probanden die Möglichkeit, ihre Teilnahme an der Studie für weitere 168 Wochen (insgesamt 216 Wochen) in der Open-Label-Phase fortzusetzen	Vereinigte Staaten von Amerika (USA), Kanada, Puerto Rico 03/2004 – 03/2006 (48-Wochen Zeitraum)	Primärer Wirksamkeitsendpunkt: • Mittlere Veränderung der HIV-1-RNA Werte zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: • Anteil an Patienten, die eine Reduktion der HIV-1-RNA Kopien/ml um ≥ 0.5 $\log_{10}$ zu und bis Wochen 24 und 48 erreichen. • Anteil an Patienten, die eine Reduktion der HIV-1-RNA Kopien/ml um ≥ 1.0 $\log_{10}$ zu und bis Wochen 24 und 48 erreichen. • Mittlere Veränderung der $CD4^+$ Zellzahl (Anzahl an

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
			Placebo Arm (n = 27): Placebo, wöchentliche IV für die ersten 9 Dosen (bis zur Visite in Woche 8), dann IV Infusionen mit Placebo alle zwei Wochen Alle Patienten erhielten ein OBR.			Zellen und prozentualer Anteil) zu jedem Zeitpunkt, inklusive dem letzten verfügbaren Datenpunkt im Vergleich zu Baseline. Exploratorive Wirksamkeitsendpunkte: Exploratorive Endpunkte basierten auf den folgenden Variablen zu Wochen 24 und 48, außer wo vermerkt: • Anteil an Patienten, die < 50 Kopien/ml HIV-RNA erreichen. • Anteil an Patienten, die < 400 Kopien/ml HIV-RNA erreichen. • Mittlere Veränderung der HIV-1-RNA zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. • Mittlere maximale Reduktion von HIV-

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						1 im Vergleich zu Baseline. Sicherheit und Verträglichkeit durch unerwünschte Ereignisse.
TMB-301	Phase 3, einarmig, multizentrisch	Erwachsene, therapieerfahrene Patienten mit multiresistenter HIV-1 Infektion	Ibalizumab: 40 Patienten	Kontrollperiode: Tag 0 – Tag 6 Essenzielle Monotherapie-Periode: Tag 7 – Tag 13 Erhaltungsperiode: Tag 14 – Woche 25 (EOS)	USA, Puerto Rico, Taiwan 06.06.2015 – 20.10.2016	Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil an Patienten, die eine Reduktion der Viruslast um ≥ 0.5 $\log_{10}$ von Tag 7 (Baseline) bis Tag 14 erreichten, zusammen mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) um die beobachtete Rate. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten: • Anteil an Patienten, die eine Reduktion der Viruslast um ≥ 0.5 $\log_{10}$ und ≥ 1.0 $\log_{10}$ von Baseline (Tag 7) bis Woche 25 (EOS)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						erreichten, zusammen mit einem 95%-KI • Anteil an Patienten mit HIV-1 RNA Werten von <50 Kopien/ml und <400 Kopien/ml zu Woche 25 (EOS), zusammen mit einem 95%-KI • Mittlere Veränderung der Viruslast von Tag 7 (Baseline) bis Tag 14 und Woche 25 (EOS) • Mittlere Veränderung der $CD4^+$-Zellzahl von Tag 7 (Baseline) bis Woche 25 (EOS) Zusätzlich wurden die Sicherheit und Verträglichkeit untersucht.
TMB-311	Phase 3, multizentrisch	Erwachsene, therapieerfahrene Patienten mit multiresistenter HIV-1 Infektion	79 Patienten gesamt Kohorte 1: 41 Patienten (27 Patienten aus der Studie TMB-	Bis zu 144 Wochen, per Amendment bis 110 Wochen[a]	USA 22.01.2016 – 24.10.2018	Gemäß dem Protokoll wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt für die Patienten der Kohorte 2 definiert als der Anteil der Patienten,

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
			301, 12 Patienten aus der Studie TMB-202, 2 Patienten im Rahmen von Härtefallprogrammen Kohorte 2: 38 Patienten			die durch das Studienmedikament und OBR an Tag 7 eine Reduktion der Viruslast um $\geq 0{,}5$ $\log_{10}$ gegenüber dem Baseline-Wert erreichten, es wurde zusätzlich ein 95%-KI um die beobachtete Rate präsentiert. Obwohl das Protokoll der Studie TMB-311 vorsah, dass die sekundären Wirksamkeitsendpunkte nur für die Patienten der Kohorte 2 durchgeführt werden sollten, wurden der Vollständigkeit halber alle sekundären Wirksamkeitsendpunkte für alle Patienten aller

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Kohorten bei den entsprechenden Visiten wie folgt bewertet: • HIV-1 RNA Wert (Kopien/ml) • Viruslast (log_{10} Kopien/ml) • Virologisches Ergebnis mittels Snapshot Herangehensweise • Weitere virologische Ergebnisse, kategorisiert als: o Scheitern, ein Ansprechen zu erreichen/ beizubehalten o Rebound o Breakthrough o Suboptimales Ansprechen o Virologische Suppression • $CD4^+$ T-Zellzahlen Zusätzlich wurde die Sicherheit und Verträglichkeit untersucht.

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
[a] FDA-Zulassung am 6. März 2018. Patienten sind zur kommerziellen Nutzung von Ibalizumab übergegangen AAUCBMB: Durchschnittliche Fläche unter der Kurve minus Baseline; CD4: Cluster of Differentiation 4; EOS: Ende der Studie; FDA: Food and Drug Administration; HIV1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; IV: Intravenös; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; OBR: Optimierte Basistherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure;						

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	**Ibalizumab**	**Vergleichstherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
TMB-301	Ibalizumab, intravenöse (IV) Infusion, Aufsättigungsdosis von 2.000 mg, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 800 mg alle 2 Wochen	Nicht zutreffend	Kontrollperiode (Tage 0-6): Während der Kontrollperiode wurden die Patienten unter der aktuellen versagenden Therapie überwacht (oder keine Therapie, wenn der Patient versagt und die Behandlung innerhalb der 8 Wochen vor dem Screening abgebrochen hatte). Essenzielle Monotherapie-Periode (Tage 7-13): Während der essenziellen Monotherapie-Periode setzten die Patienten die derzeitige versagende Therapie fort und erhielten am 7. Tag eine 2000-mg-Dosis (Aufsättigungsdosis) Ibalizumab. Erhaltungsperiode (Tag 14-Woche 25): An Tag 14 wurde das OBR eingeleitet und musste mindestens einen Wirkstoff enthalten haben, für den das Virus des Patienten vollständig suszeptibel war (wie beim Screening in Kombination mit historischen Resistenztests festgestellt wurde). Ab Tag 21 wurden 800 mg Ibalizumab alle 2 Wochen bis Woche 25 verabreicht.
TMB-311	Ibalizumab, IV Infusion Kohorte 1: • TMB-301 Patienten: 800 mg alle 2 Wochen • TMB-202 Patienten: 800 mg alle 2 Wochen • TMB-202 Patienten: 2000 mg alle 4 Wochen	Nicht zutreffend	Patienten der Kohorte 1 (fortgesetzte Behandlung) setzten die Ibalizumab-haltige Behandlung in ihrer damals aktuellen Ibalizumab-Dosierung in Kombination mit der aktuellen OBR über den Rest der Studie (bis zu 144 Wochen) fort.
	Ibalizumab, IV Infusion Kohorte 2: 800 mg alle 2 Wochen	Nicht zutreffend	Die Patienten der Kohorte 2 (die mit Ibalizumab begonnen haben) erhielten am Tag 0/Baseline eine Dosis von 2000 mg (Aufsättigungsdosis) Ibalizumab. Die OBR wurde am Tag 0 / Baseline eingeleitet und musste mindestens einen Wirkstoff enthalten, für den das Virus des Patienten suszeptibel war. Ab Tag 14 wurden 800 mg Ibalizumab alle 2 Wochen über den Rest der Studie verabreicht.

Studie	**Ibalizumab**	**Vergleichstherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
TNX-355.03	Arm A: Abwechselnde IV Infusionen von 15 mg/kg Ibalizumab und Placebo, wöchentlich für die ersten 9 Dosen (bis zur Visite in Woche 8), dann IV-Infusionen von 15 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen Arm B: 10 mg/kg Ibalizumab IV-Infusionen wöchentlich für die ersten 9 Dosen (bis zur Visite in Woche 8), dann IV-Infusionen von 10 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen Alle Patienten erhielten ein OBR.	Placebo Arm: Placebo + OBR, wöchentliche IV Infusionen für die ersten 9 Dosen (bis zur Viste in Woche 8), dann IV Infusionen von Placebo alle 2 Wochen	Verblindete Phase: 48 Wochen Open-Label-Phase: Zusätzliche 168 Wochen für insgesamt 216 Behandlungswochen

HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; IV: intravenös; kg: Kilogramm; MDR: multiresistent; mg: Milligramm; OBR: Optimierte Basistherapie

TMB-311 ist eine multizentrische Phase-3-Studie mit erweitertem Zugang, die durchgeführt wurde, um die Sicherheit und Verträglichkeit von Ibalizumab bei therapieerfahrenen Patienten, die mit MDR-HIV-1 infiziert sind, zu untersuchen. Die teilnahmeberechtigten Patienten wurden in eine von zwei Kohorten aufgenommen und schlossen diejenigen ein, die Ibalizumab im Rahmen früherer gesponserter Studien (TMB-202 und TMB-301) oder nach dem Prüfarzt-IND-Protokoll (Kohorte 1) erhalten hatten, sowie therapieerfahrene Patienten ohne vorherige Ibalizumab-Behandlung, die ein fehlgeschlagenes Behandlungsschema durchliefen oder die versagt hatten und nicht mehr behandelt wurden (Kohorte 2).

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT Population, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen

Studie	Ibalizumab + OBR			Placebo + OBR
	TMB-301	TMB-311		TNX-355.03
Gruppe	ITT Population (N=35) n (%)	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%)	Kohorte 2 800 mg Q2W (N=32) n (%)	Alle Patienten (N=20) n (%)
Geschlecht				
Männlich	30 (85,7%)	22 (88,0%)	28 (87,5%)	18 (90,0)
Weiblich	5 (14,3%)	3 (12,0%)	4 (12,5%)	2 (10,0)
Ethnizität				
Hispanoamerikaner oder Latino	10 (28,6%)	8 (32,0%)	8 (25,0%)	n.b.
Weder Hispanoamerikaner noch Latino	24 (68,6%)	17 (68,0%)	24 (75,0%)	n.b.
Unbekannt	1 (2,86%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	n.b.
Abstammung [TMB-301 / TMB-311]				
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
Schwarze oder Afroamerikaner	12 (34,3%)	9 (36,0%)	13 (40,6%)	–
Weiß	19 (54,3%)	15 (60,0%)	16 (50,0%)	–
Asiatisch	3 (8,57%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
Einheimische Hawaiianer oder andere Pazifik-Insulaner	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
Andere	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (9,38%)	–
Unbekannt	1 (2,86%)	1 (4,00%)	0 (0,0%)	–
Abstammung [TNX-355.03]				
Weiß	–	–	–	11 (55,0)
Schwarz	–	–	–	2 (10,0)
Hispanoamerikaner	–	–	–	7 (35,0)
Andere	–	–	–	0 (0,0)

Studie	**Ibalizumab + OBR**			**Placebo + OBR**
	TMB-301	**TMB-311**		**TNX-355.03**
Gruppe	**ITT Population (N=35) n (%)**	**Kohorte 1**	**Kohorte 2**	**Alle Patienten (N=20) n (%)**
		TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%)	**800 mg Q2W (N=32) n (%)**	
Alter (Jahre)				
N	35	25	32	20
Mittelwert (SD)	51,1 (9,61)	52,3 (9,09)	50,4 (11,90)	47,6 (8,47)
Median	53,0	54,0	53,0	45,5
Min – Max	23,0 – 65,0	23,0 – 63,0	24,0 – 75,0	31,0 – 66,0

ITT: Intention-to-Treat; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl an Patienten; n.b.: Nicht berichtet; OBR: Optimierte Basistherapie; Q2W: Alle zwei Wochen; SD: Standardabweichung

Studie TMB-301 enthält Patientendaten bis zur Behandlungswoche 24, danach wechselten die Patienten zur Studie TMB-311 Kohorte 1. Die Patienten in der TMB-311-Kohorte 2 der Studie wurden zuvor noch nie mit Ibalizumab behandelt.

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Krankheitsmerkmale (ITT Population, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen

	Ibalizumab + OBR			**Placebo + OBR**
Studie	**TMB-301**	**TMB-311**		**TNX-355.03**
Gruppe	**ITT Population (N=35) n (%)**	**Kohorte 1** TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%)	**Kohorte 2** 800 mg QW (N=32) n (%)	**Alle Patienten (N=20) n (%)**
Viruslast (log_{10} Kopien/ml)				
Mittelwert (SD)	4,45 (0,82)	4,39 (0,83)	4,44 (0,76)	4,87 (0,45)
Median	4,60	4,30	4,50	4,80
Min – Max	2,5 – 5,9	2,8 – 5,9	2,4 – 5,5	3,9 – 5,8
$CD4^+$ Zellzahlen (Zellen/mm^3)				
Mittelwert (SD)	164,97 (188,12)	159,48 (168,00)	89,60 (146,63)	216,92
Median	86,0	102,0	13,0	219,25
Min – Max	0 – 676	3 – 620	0 – 572	48,3 – 688,0
HIV-1 RNA (Kopien/ml) [TMB-301 / TMB-311]				
Mittelwert (SD)	105,1 × 10^3 (181,5 × 10^3)	112,8 × 10^3 (207,3 × 10^3)	66,5 × 10^3 (74,2 × 10^3)	n.b.
Median	36 × 10^3	19 × 10^3	34,8 × 10^3	n.b.
Min – Max	0,304 × 10^3 – 743 × 10^3	0,648 × 10^3 – 743 × 10^3	0,241 × 10^3 – 306 × 10^3	n.b.
HIV-1 RNA (Kopien/ml) [TNX-355.03], n (%)				
< 40 × 10^3	n.b.	n.b.	n.b.	6 (30,0)
40 – 100 × 10^3	n.b.	n.b.	n.b.	7 (35,5)
> 100 × 10^3	n.b.	n.b.	n.b.	7 (35,5)

	Ibalizumab + OBR			**Placebo + OBR**
Studie	**TMB-301**	**TMB-311**		**TNX-355.03**
Gruppe	**ITT Population (N=35) n (%)**	**Kohorte 1**	**Kohorte 2**	**Alle Patienten (N=20) n (%)**
		TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%)	**800 mg QW (N=32) n (%)**	
Anteil mit $CD4^+$ Zellzahl <200 Zellen/mm^3 zu Baseline, n (%)	23 (65,7)	17 (68,0)	28 (87,5)	10 (50,0)
Anteil, die ein Prüfpräparat benötigen, n (%)	18 (51,4)	14 (56,0)	8 (25,0)	–

CD4: Cluster of Differentiation 4; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; ITT: Intention-to-Treat; ml: Milliliter; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl an Patienten; n.b.: Nicht berichtet; OBR: Optimierte Basistherapie; RNA: Ribonukleinsäure; Q2W: Alle zwei Wochen; SD: Standardabweichung

Studie TMB-301 enthält Patientendaten bis zur Behandlungswoche 24, danach wechselten die Patienten zur Studie TMB-311 Kohorte 1. Die Patienten in der TMB-311-Kohorte 2 der Studie wurden zuvor noch nie mit Ibalizumab behandelt.

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.

TMB-301

Studiendesign

Die Studie TMB-301 ist eine einarmige, multizentrische Phase-3-Studie zur Untersuchung der antiviralen Aktivität, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit eines intravenösen Ibalizumab-Dosierungsschemas bei therapieerfahrenen Patienten, die mit einer MDR HIV-1 Infektion infiziert sind.

Neben Ibalizumab erhielten alle Patienten auch ein Standard-of-Care OBR, bestehend aus antiretroviralen Medikamenten, die vom Prüfarzt auf der Grundlage der Behandlungsgeschichte des Patienten und der Ergebnisse von Virusresistenz-Tests ausgewählt wurden.

Die Studie TMB-301 bestand aus 3 Perioden: einer Kontrollperiode (Tage 0 bis 6), einer essenziellen Monotherapie-Periode (Tage 7 bis 13) und einer Erhaltungsperiode (Tag 14 bis Woche 25). Während der Kontrollperiode (Tage 0 bis 6) wurden die Patienten unter der aktuell versagenden Therapie überwacht (oder keine Therapie, wenn der Patient versagt und die Behandlung innerhalb der 8 Wochen vor dem Screening abgebrochen hatte). Während des Zeitraums der essenziellen Monotherapie (Tage 7 bis 13) setzten die Patienten die derzeitige versagende Therapie fort und erhielten an Tag 7 eine Dosis von 2000 mg (Aufsättigungsdosis) Ibalizumab. An Tag 14 (primärer Endpunkt) wurde das OBR eingeleitet und musste mindestens einen Wirkstoff enthalten haben, für den das Virus des Patienten vollständig suszeptibel war (wie beim Screening in Kombination mit historischen Resistenztests ermittelt).

Ab Tag 21 wurden 800 mg Ibalizumab alle 2 Wochen bis zur 23. Woche verabreicht. Alle Patienten sollten die Verfahren der Woche 25/End-of-Study Visite und der Woche 29/Follow-up Visite absolvieren.

In den Studienprotokollen wurde festgelegt, dass die Wirksamkeitsanalysen an der Intention-to-Treat (ITT)-Population durchgeführt werden sollten. Die ITT-Population wurde definiert als alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden. Bei Patienten der Studie TMB-301, die zur Studie TMB-311 übergegangen waren, wurde bei der Analyse der Viruslast eine *Missing*

equals failure (MEF)-Imputation angewandt, so dass, wenn bei irgendeiner Visite eine Messung der Viruslast fehlte, der Wert durch den zu Baseline gemessenen Wert ersetzt wurde. Für die Sicherheitsanalysen wurde die Sicherheitspopulation (SAF) verwendet. Alle Patienten, die mindestens eine Teildosis des Studienmedikaments erhielten, wurden in die SAF-Population eingeschlossen. Die Patienten wurden nach der Behandlung analysiert, die sie tatsächlich erhielten.

Studienpopulation gemäß Label

Wie eingangs beschrieben, kommen für das vorliegende Dossier nur Patienten mit einem OSS ≤ 2 in Frage, die Ibalizumab in Übereinstimmung mit der deutschen Fachinformation erhalten. In Studie TMB-301 erfüllen n = 35 Patienten diese Voraussetzungen. Damit entspricht die Studienpopulation der hier betrachteten Zielpopulation und deckt das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung adäquat ab (EMA 2020).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie TMB-301 wurde in den USA, Puerto Rico und Taiwan durchgeführt. Der Anteil der in Taiwan rekrutierten Patienten an der Zielpopulation von Ibalizumab beträgt 8,57 % (n = 3). Die USA stellen ein Land dar, das aufgrund seines medizinischen Standards und wissenschaftlichen Innovationspotenzials sowie seines Sozialsystems, seiner Kultur und Ethnologie mit Deutschland vergleichbar ist. Die Mehrheit der Patienten in TMB-301 (54,3 %) war weiß (Tabelle 4-40). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Studienpopulation der Studie TMB-301 den deutschen Versorgungskontext widerspiegelt.

TMB-311

Studiendesign

Bei der Studie TMB-311 handelt es sich um eine multizentrische Phase-3-Studie mit erweitertem Zugang, die durchgeführt wird, um Patienten, die derzeit mit Ibalizumab behandelt werden (Kohorte 1), weiterhin Ibalizumab zur Verfügung zu stellen, um qualifizierten MDR-HIV-1-infizierten Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten Zugang zu Ibalizumab zu verschaffen (Kohorte 2) und um die Sicherheit und Verträglichkeit von Ibalizumab bei HIV-positiven Patienten mit MDR-HIV-Infektion weiter nachzuweisen.

Neben Ibalizumab erhielten alle Patienten auch ein Standard-of-Care OBR, bestehend aus antiretroviralen Medikamenten, die vom Prüfarzt auf der Grundlage der Behandlungsgeschichte des Patienten und der Ergebnisse von Virusresistenz-Tests ausgewählt wurden.

Patienten in Kohorte 1, die aus Studie TMB-301 übernommen wurden, erhielten weiterhin Ibalizumab in einer Dosierung von 800 mg alle zwei Wochen in Kombination mit OBR. Patienten in Kohorte 2 waren vor Einschluss in Studie TMB-311 noch nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen. Diese Patienten erhielten Ibalizumab gemäß der Fachinformation konformen Dosierung von 2.000 mg als Aufsättigungsdosis gefolgt von 800 mg Ibalizumab ab Tag 14 und in Abstand von zwei Wochen bis zum Ende der Studie (EMA 2020). Das OBR wurde an Tag 0

(Baseline) initiiert und musste mindestens einen Wirkstoff enthalten, für den das Virus des Patienten vollständig suszeptibel war.

Für die Daten, die während der Studie TMB-311 gesammelt wurden, wurde keine Imputation verwendet, und die Daten wurden als gesammelt gemeldet. Für die Sicherheitsanalysen wurde die Sicherheitspopulation (SAF) verwendet. Alle Patienten, die mindestens eine Teildosis des Studienmedikaments erhielten, wurden in die SAF-Population eingeschlossen. Die Patienten wurden nach der Behandlung analysiert, die sie tatsächlich erhielten.

Studienpopulation gemäß Label

Wie eingangs beschrieben, kommen für das vorliegende Dossier nur Patienten mit einem OSS ≤ 2 in Frage, die Ibalizumab in Übereinstimmung mit der deutschen Fachinformation und erhalten. In Studie TMB-311 Kohorte 1 erfüllen n = 25 Patienten und in Kohorte 2 n = 32 Patienten diese Voraussetzungen. Damit entspricht die Studienpopulation der hier betrachteten Zielpopulation und deckt das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung adäquat ab (EMA 2020).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie TMB-311 wurde ausschließlich in den USA durchgeführt. Die USA stellen ein Land dar, das aufgrund seines medizinischen Standards und wissenschaftlichen Innovationspotenzials sowie seines Sozialsystems, seiner Kultur und Ethnologie mit Deutschland vergleichbar ist. Die Mehrheit der Patienten in TMB-311 war weiß (Kohorte 1: 60,0 %, Kohorte 2: 50,0 %) (Tabelle 4-40). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Studienpopulation der Studie TMB-311 den deutschen Versorgungskontext widerspiegelt.

Die Angaben zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf den deutschen Versorgungskontext gelten für alle untersuchten Endpunkte und werden daher nicht explizit für jeden Endpunkt diskutiert.

Gepoolte Population (TMB-301/TMB-311)

Für das vorliegende Dossier werden die Daten der Patienten in der Studie TMB-301, die anschließend in der Kohorte 1 der Studie TMB-311 (n = 27) weiterbehandelt wurden, mit den Daten der Patienten in der Kohorte 2 der Studie TMB-311 (n = 38), die ebenfalls Ibalizumab mit einer Aufsättigungsdosis von 2.000 mg gefolgt von 800 mg alle 2 Wochen erhielten, gepoolt. Die Ergebnisse der Wirksamkeitsdaten werden zu Woche 48 präsentiert. Die Sicherheitsdaten werden patientenindividuell zum jeweils längst verfügbaren Zeitraum präsentiert. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit werden als Responder-Analyse präsentiert. Ein Responder ist definiert als ein Patient mit HIV-1 RNA von < 50 Kopien/ml zu Woche 48. Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit werden als Gesamtrate der therapiebedingten UE, schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4, schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE), tödliche UE und Gesamtrate der Studien-/Therapieabbrüche aufgrund von UE dargestellt. Darüber hinaus wurden die UE nach der Systemorganklasse (SOC) und den Preferred Terms (PT) des MedDRA-Wörterbuchs (Medical Dictionary for Regulatory Activities, v.17.0) dargestellt. Die Sicherheit wird für die gesamte Studiendauer bewertet.

In den Studienprotokollen wurde festgelegt, dass die Wirksamkeitsanalysen an der Intention-to-Treat (ITT)-Population durchgeführt werden sollten. Die ITT-Population wurde definiert als alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden. Bei Patienten der Studie TMB-301, die zur Studie TMB-311 übergegangen waren, wurde bei der Analyse der Viruslast eine *Missing equals failure (MEF)-Imputation* angewandt, so dass, wenn bei irgendeiner Visite eine Messung der Viruslast fehlte, der Wert durch den zu Baseline gemessenen Wert ersetzt wurde. Für die Daten, die während der Studie TMB-311 gesammelt wurden, wurde keine Imputation verwendet, und die Daten wurden als gesammelt gemeldet. Für die Sicherheitsanalysen wurde die Sicherheitspopulation (SAF) verwendet. Alle Patienten, die mindestens eine Teildosis des Studienmedikaments erhielten, wurden in die SAF-Population eingeschlossen. Die Patienten wurden nach der Behandlung analysiert, die sie tatsächlich erhielten.

Studienpopulationen gemäß Label

Die gesamte Studienpopulation innerhalb des Labels besteht aus Teilnehmern (n = 67) der Studie TMB-301 sowie aus Patienten, die für die Studie TMB-311 Kohorte 2 rekrutiert wurden.

Wie eingangs beschrieben, kommen für das vorliegende Dossier nur Patienten mit einem OSS ≤ 2 in Frage, die Ibalizumab in Übereinstimmung mit der deutschen Fachinformation und erhalten. Die für das Dossier berücksichtigte Studienpopulation besteht aus Patienten der Studie TMB-301 (n = 35), die in der TMB-311-Kohorte 1 (n = 25) nachbeobachtet werden sowie und Patienten der TMB-311-Kohorte 2 (n = 32). Damit entspricht die Studienpopulation der hier betrachteten Zielpopulation und deckt das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung adäquat ab (EMA 2020).

Im Hinblick auf demographische Patientencharakteristika sind die drei Gruppen vergleichbar (Tabelle 4-40). Das mediane Alter betrug 53,0 Jahre (TMB-301, TMB-311 Kohorte 2) bzw. 54,0 Jahre (TMB-311 Kohorte 1). Die Mehrzahl der Patienten waren Männer (85,0% - 87,5%). In Bezug auf die krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zu Baseline lag die mittlere Viruslast bei 4,30 $\log_{10}$ Kopien/ml (19×10^3 Kopien/ml, TMB-311 Kohorte 1) bis 4,60 $\log_{10}$ Kopien/ml (36×10^3 Kopien/ml, TMB-301) (Tabelle 4-41). Patienten in der TMB-311-Kohorte 2 hatten mit 13,0 Zellen/mm³ eine sehr niedrige mediane $CD4^+$-Zellzahl. Patienten in den Studien TMB-301 und TMB-311-Kohorte 1 hatten eine mediane $CD4^+$-Zellzahl von 86,0 Kopien/mm³ bzw. 102,0 Kopien/mm³.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie eingangs beschrieben kann davon ausgegangen werden, dass die betrachteten Studienpopulationen den deutschen Versorgungskontext widerspiegeln.

Die Angaben zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf den deutschen Versorgungskontext gelten für alle untersuchten Endpunkte und werden daher nicht explizit für jeden Endpunkt diskutiert.

Studie für den historischen Vergleich

TNX-355.03

Studiendesign

Diese multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Multidosis-, dreiarmige Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie mit 82 Probanden verglich zwei Dosierungsschemata von Ibalizumab plus OBR mit Placebo plus OBR bei erwachsenen Probanden, die mit HIV-1 infiziert waren. Der ursprüngliche Zweck der Studie bestand darin, die Wirkungen von Ibalizumab und Placebo über einen Zeitraum von 48 Wochen zu vergleichen.

Die Studie wurde jedoch auf insgesamt 216 Wochen verlängert, um diejenigen, die am Ende dieses 48-wöchigen Zeitraums auf Ibalizumab ansprachen, weiterhin mit dem Studienmedikament zu versorgen. Die Probanden wurden auf der Grundlage ihrer bisherigen Medikationsgeschichte und der Ergebnisse des Virussensitivitätstests (PhenoSense GT® [PSGT] Assay, Monogram Biosciences, Inc.) einem OBR zugeteilt und dann randomisiert in einen Studienarm eingeteilt, um bei der ersten Visite an Tag 1 mit der Behandlung mit OBR plus Studienmedikation zu beginnen. Die Verwendung des Virusfusions-/Entry Inhibitors Enfuvirtid als Bestandteil des OBR war für den initialen Eintritt ausgeschlossen. Wenn bei der Versuchsperson ein virologisches Versagen auftrat oder wenn die OBR der Versuchsperson nach 48 Wochen verblindeter Therapie erneut optimiert wurde, konnte Enfuvirtid als Teil des neuen OBR des Probanden hinzugefügt werden. Alle Versuchspersonen wurden gleichmäßig (im Verhältnis 1:1:1), doppelblind, unter drei Armen randomisiert, um OBR plus 1 der folgenden zu erhalten:

- Arm A: Alternierende IV-Infusionen von 15 mg/kg Ibalizumab und Placebo, wöchentlich für die ersten 9 Dosen (bis zur Visite in Woche 8), dann IV-Infusionen von 15 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen; oder

- Arm B: IV-Infusionen von 10 mg/kg Ibalizumab wöchentlich für die ersten 9 Dosen (bis zur Visite in Woche 8), dann IV-Infusionen von 10 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen; oder

- Placebo Arm: Placebo, wöchentliche IV-Infusionen für die ersten 9 Dosen (bis zur Visite in Woche 8), dann IV-Infusionen von Placebo alle 2 Wochen.

Da die angegebene Dosierung von der in der Fachinformation angegebenen Dosierung abweicht, wird für einen historischen Vergleich mit den TMB-301/TMB-311-Studien und damit für die Nutzenbewertung von Ibalizumab nur der Placebo-Arm verwendet. Analog zu den vorgestellten Studienpopulationen von TMB-301/TMB-311 wurde die Studienpopulation in TNX-355.03 mit einem OSS von ≤ 2 an die Zielpopulation angepasst.

Die Probanden in TNX-355.03 erhielten eine verblindete Therapie für mindestens 16 bis maximal 48 Wochen oder bis zum Versagen dieser Therapie. Als virologisches Versagen wurden diejenigen Probanden definiert, die bei zwei aufeinanderfolgenden protokolldefinierten Untersuchungen nach Woche 12 keine Verringerung der Viruslast um mindestens 0,5 $\log_{10}$ gegenüber ihrem Baseline-Wert erreichten. Probanden, bei denen nach Woche 16 (d.h. dem

frühesten Zeitpunkt, an dem ein virologisches Versagen nach Woche 12 bestätigt werden konnte) ein virologisches Versagen auftrat, hatten die Möglichkeit, ein neues OBR plus Open-Label Ibalizumab zu erhalten, das alle 2 Wochen als 15 mg/kg Infusion verabreicht wurde. Probanden, bei denen ein zweites virologisches Versagen auftrat, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Nach Woche 48 hatten die Probanden die Möglichkeit, ihre Teilnahme an der Studie für weitere 168 Wochen (insgesamt 216 Wochen) Open-Label fortzusetzen. Alle Probanden, Untersucher und der Sponsor wurden in Woche 48 für die Interventionszuweisung entblindet. In Woche 48 erhielten Probanden, die verblindetes Ibalizumab erhielten und weiterhin einen klinischen Nutzen erzielten (definiert als Erreichen und Aufrechterhalten einer $\geq 0{,}5$ $\log_{10}$ Abnahme der HIV-1-RNA Werte gegenüber Baseline), die Möglichkeit, ihre jeweilige Dosis Ibalizumab (10 oder 15 mg/kg) alle 2 Wochen in einer Open-Label-Phase weiter zu erhalten. Probanden, die ein Placebo erhielten und kein virologisches Versagen erlitten hatten, wurden alle 2 Wochen auf 15 mg/kg Ibalizumab umgestellt. Probanden, die nach anfänglichem virologischem Versagen bereits zu Ibalizumab gewechselt hatten, setzten dasselbe Schema fort (15 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen in Kombination mit OBR).

Als die Studie in Woche 48 entblindet wurde, hatten die Untersucher die Möglichkeit, virologische Resistenztests an Probanden durchzuführen, mit der Absicht, ihre OBR erneut zu optimieren. Enfuvirtid konnte als Teil des neu optimierten OBR eingeschlossen werden. Versuchspersonen, bei denen ein virologisches Versagen auf Open-Label Ibalizumab auftrat, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Studienpopulation gemäß Label

Die betrachtete Studienpopulation stammt aus dem Placebo + OBR-Arm der Studie TNX-355.03. Von diesen wurden Patienten mit einem OSS von ≤ 2 (n = 20) ausgewählt, um den Studienpopulationen innerhalb des Labels von TMB-301 und TMB-311 zu entsprechen und somit das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung adäquat abzudecken (EMA 2020).

Das mittlere Alter lag bei 45,5 Jahren, und die meisten Patienten waren Männer (90,0 %) (Tabelle 4-40). In Bezug auf die krankheitsspezifischen Charakteristika zu Baseline lag die mediane Viruslast bei 4,80 $\log_{10}$ Kopien/ml. Bei den Patienten in TNX-355.03 lag die mediane $CD4^+$-Zellzahl zu Beginn der Studie bei 216,92 Zellen/mm^3 (Tabelle 4-41).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie TNX-355.03 wurde in Kanada, Puerto Rico und den USA durchgeführt. Die Mehrheit der Patienten stammt aus Kanada und den USA, die Länder repräsentieren, die aufgrund ihres medizinischen Standards und wissenschaftlichen Innovationspotenzials sowie ihres Sozialsystems, ihrer Kultur und Abstammung mit Deutschland vergleichbar sind. Die Mehrheit der Patienten war weiß (55,0 %) (Tabelle 4-40). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Studienpopulation der Studie TNX-355.03 den deutschen Versorgungskontext widerspiegelt.

Die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gelten für alle untersuchten Endpunkte und werden daher nicht explizit für jeden Endpunkt diskutiert.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Da im Allgemeinen ein hohes Verzerrungspotential für nicht-kontrollierte oder nicht-vergleichende Studien angenommen werden kann, wird auf die Bewertung des Verzerrungspotentials für die Studien TMB-301 und TMB-311 verzichtet (Higgins und Green 2008; IQWiG 2017). Bei der Studie TNX-355.03 handelt es sich zwar um eine RCT, allerdings wird für den nicht-adjustierten historischen Vergleich nur der Placebo-Arm herangezogen, da in den Ibalizumab-Armen ein nicht zulassungskonformes Behandlungsregime verwendet wurde. Deshalb kann auch für Studie TNX-355.03 von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Die detaillierte Bewertung des Verzerrungspotentials der Studie TNX-355.03 ist in Anhang 4-F dargestellt.

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 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie /Kategorie	Mortalität	Morbidität	Sicherheit und Verträglichkeit
TMB-301	Ja	Ja	Ja
Endpunkte	Erfasst als Zahl Unerwünschte Ereignisse vom Grad 5 in der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit	Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml)	Jedwedes therapiebedingte UE Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE) Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4 Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (Grad 5) Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen AIDS-definierende Erkrankungen (Klasse C therapiebedingte UE

Studie /Kategorie	Mortalität	Morbidität	Sicherheit und Verträglichkeit
			(nach dem CDC Klassifizierungssystem System für HIV-Infektionen)) Vollständige Analyse der therapiebedingten UE nach MedDRA Systemorganklasse [SOC] und Preferred Term [PT]
TMB-311	Ja	Ja	Ja
Endpunkte	Erfasst als Zahl Unerwünschte Ereignisse vom Grad 5 in der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit	Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml)	Jedwede therapiebedingte UE Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE) Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4 Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (Grad 5) Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen AIDS-definierende Erkrankungen (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifizierungssystem System für HIV-Infektionen)) Vollständige Analyse der therapiebedingten UE nach MedDRA Systemorganklasse [SOC] und Preferred Term [PT]
TNX-355.03	Ja	Ja	Ja
Endpunkte	Erfasst als tödliche Unerwünschte Ereignisse in der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit	Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml)	Jedwedes therapiebedingte unerwünschte Ereignis (UE) Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE) Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4 Therapiebedingte Unerwünschte Ereignisse mit tödlichem Ausgang Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen AIDS-definierende Erkrankungen (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifizierungssystem System für HIV-Infektionen)) Vollständige Analyse der therapiebedingten UE nach MedDRA Systemorganklasse [SOC] und Preferred Term [PT]

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ml: Milliliter; PT: Preferred Term; RNA: Ribonukleinsäure; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.3.3.1 Virologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen (OSS ≤ 2)

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Virologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TMB-301	Die Viruslast (HIV-RNA in Kopien/ml) wird mit dem COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test Version 2.0 gemessen. Der Endpunkt des virologischen Ansprechens ist definiert als der Anteil der Patienten aus der Studie TMB-301, deren HIV-1-RNA zu Woche 25 < 50 Kopien/ml erreichte. HIV-RNA-Werte < 20 Kopien/ml wurden entweder als „Target nachgewiesen“ oder „Target nicht nachgewiesen“ berichtet. Für die statistische Analyse wurde ein Wert von 19 (LLOQ-1) für Proben mit „Target nachgewiesen“ und ein Wert von 10 (LLOQ/2) für Proben mit „Target nicht nachgewiesen“ imputiert. In der Studie TMB-301 verwendete die Analyse der Viruslast nach dem Studienprotokoll eine Missing Equals Failure (MEF)-Imputation, so dass, wenn bei einem Besuch eine Messung der Viruslast fehlte, der Wert durch die Messung der Viruslast zu Baseline ersetzt wurde. Virologisches Versagen wurde definiert als zwei aufeinanderfolgende Messungen der Viruslast mit einer Abnahme von weniger als 0,5 $\log_{10}$ gegenüber der Baseline ab Tag 14.
TMB-311	Der Endpunkt des virologischen Ansprechens ist definiert als der Anteil der Patienten aus der Studie TMB-311 Kohorte 1 (wobei auch Daten aus Studie TMB-301 verwendet werden) und Kohorte 2 der Studie TMB-311, deren HIV-1-RNA zu Woche 48 < 50 Kopien/ml erreichte. Bei jeder Visite wurde (vor Gabe der Studienmedikation) eine Blutprobe zur Bestimmung der Viruslast genommen. In den Auswertungen der Studie TMB-311 für beide Kohorten war keine Imputation geplant, um die Anzahl der bei einem bestimmten Besuch behandelten Patienten als Nenner zu verwenden.
TMB-301/ TMB-311	Gepoolte Populationen: Der Endpunkt des virologischen Ansprechens ist definiert als der Anteil der Patienten aus der Studie TMB-301 (wobei auch Daten aus Studie TMB-311 Kohorte 1 verwendet werden) und Kohorte 2 der Studie TMB-311, deren HIV-1-RNA zu Woche 48 < 50 Kopien/ml erreichte. Patienten mit fehlenden Angaben zur Viruslast in Woche 48 werden für diese Analyse als Non-Responder imputiert. Die Analyse basiert auf der ITT-Population mit OSS ≤ 2.
TNX-355.03	Die Viruslast (HIV-RNA in Kopien/ml) wird mit der Methode von Roche Pharmaceuticals, Inc., Amplicor HIV-Monitor-Assay® Version 1.5, gemessen. Die Linearitätsdomäne für diesen Assay beträgt 50 – 750.000 HIV-RNA-Kopien/ml. Bei diesem Assay können zwei verschiedene Probenvorbereitungsmethoden verwendet werden, Standard und UltraSensitive. Die Standardmethode bietet einen berichtbaren Bereich von 400 bis 750.000 HIV-RNA-Kopien/ml. Die UltraSensitive-Methode, bei der einfach ein größeres Probenvolumen zur Verbesserung des Nachweises verwendet wird, bietet einen berichtbaren Bereich von 50 bis 50.000 HIV-RNA-Kopien/ml. Sobald die Proben vorbereitet sind, werden sie identischen Testbedingungen für die Bestimmung von HIV-RNA-Kopien/ml unterzogen. Die Testergebnisse sind im Bereich der überlappenden Werte kollinear. Der erste Test für jede Probe wurde mit der Standardmethode durchgeführt. Für Proben mit einem Ergebnis unter 400 Kopien/ml wurde eine zweite Analyse mit der UltraSensitive-Methode durchgeführt. Der Endpunkt des virologischen Ansprechens ist definiert als der Anteil der Patienten, deren HIV-1-RNA zu Woche 48 < 50 Kopien/ml erreichte. Patienten, bei denen die Angaben zur Viruslast in Woche 48 fehlen, werden als Non-Responder imputiert. Die Analyse basiert auf der ITT-Population mit OSS ≤ 2.

Studie	Operationalisierung
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1; ITT: Intention-to-Treat; LLOQ: Untere Bestimmungsgrenze (lower limit of quantification); MEF: Missing Equals Failure; OSS: Gesamt-Suszeptibilitäts-Score (Overall susceptibility score); RNA: Ribonukleinsäure	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Da im Allgemeinen ein hohes Verzerrungspotential für nicht-kontrollierte oder nicht-vergleichende Studien angenommen werden kann, wird auf die Bewertung des Verzerrungspotentials für die Studien TMB-301 und TMB-311 verzichtet (Higgins und Green 2008; IQWiG 2017). Bei der Studie TNX-355.03 handelt es sich zwar um eine RCT, allerdings wird für den nicht-adjustierten historischen Vergleich nur der Placebo-Arm herangezogen, da in den Ibalizumab-Armen ein nicht zulassungskonformes Behandlungsregime verwendet wurde. Deshalb kann auch für Studie TNX-355.03 von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Die detaillierte Bewertung des Verzerrungspotentials der Studie TNX-355.03 ist in Anhang 4-F dargestellt.

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.

Um das patientenrelevante virologische Ansprechen nachzuweisen, werden sowohl die Ergebnisse der Einzelstudien TMB-301 (nach 24 Wochen Behandlung mit Ibalizumab) und TMB-311 (nach jeweils 48 Wochen Behandlung mit Ibalizumab) als auch die kombinierten Daten der beiden Studien nach 48 Wochen Behandlung dargestellt. Die dargestellten Patientenpopulationen stellen die Zielpopulation von Ibalizumab mit einer OSS von ≤ 2 dar. Zur Übertragbarkeit der vorgestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

In Studie TMB-301 waren 35 Patienten mit OSS ≤ 2 eingeschlossen. Von diesen wurden 25 Patienten nach dem Ende der Studie TMB-301 in der Kohorte 1 der Studie TMB-311 weiterbehandelt. Darüber hinaus wurden 32 Patienten mit OSS ≤ 2, die zuvor noch keine Ibalizumab-Behandlung erhalten hatten, in die Kohorte 2 der Studie TMB-311 eingeschlossen. Zusätzlich werden Daten von Patienten mit OSS ≤ 2 dargestellt, die in den Placebo + OBR-Kontrollarm der Studie TNX-355.03 eingeschlossen wurden. Die folgenden Daten beinhalten die Ergebnisse der Behandlungswoche 48. Für alle Patienten, für die der HIV-1-RNA-Wert zu Woche 48 nicht verfügbar war, wurde eine Non-Responder-Imputation durchgeführt. Dies wurde auch für Patienten angenommen, die weniger als 48 Wochen behandelt wurden.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 24 (EOS) (Studie TMB-301, ITT-Population) – Weitere Untersuchungen

	Ibalizumab + OBR
	TMB-301 n/N (%)
HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml zu Woche 24	15/35 (42,9)
Sensitivitätsanalyse, die nur Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der OBR keine Entry-Inhibitoren erhalten haben	13/31 (41,9)
EOS: Studienende (end of study); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; ml: Milliliter; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: Optimierte Basistherapie; RNA: Ribonukleinsäure	

In der Studie TMB-301 erreichten 15/35 (42,9 %) der Patienten ein virologisches Ansprechen (definiert als HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml) nach 24 Wochen Behandlung mit Ibalizumab (Tabelle 4-44). Betrachtet man nur Patienten, die im Rahmen der OBR keine Entry-Inhibitoren erhalten haben, sind die Ergebnisse vergleichbar mit 13/31 (41,9 %) der Patienten, die ein virologisches Ansprechen erreichen.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 (Studie TMB-311, ITT-Population) – Weitere Untersuchungen

	Ibalizumab + OBR	
	TMB-311 Kohorte 1 (Patienten aus TMB-301) n/N (%)	**TMB-311 Kohorte 2 n/N (%)**
HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml zu Woche 48	15/25 (60,0)	6/32 (18,8)
Sensitivitätsanalyse, die nur Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der OBR keine Entry-Inhibitoren erhalten haben	12/20 (60,0)	5/20 (25,0)
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; ml: Milliliter; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: Optimierte Basistherapie; RNA: Ribonukleinsäure Studie TMB-311 Kohorte 1 schließt Patienten ein, die bis Woche 24 im Rahmen der Studie TMB-301 mit Ibalizumab behandelt wurden. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 waren zuvor nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.		

In der Kohorte 1 der Studie TMB-311 erreichten 15/25 (60,0 %) der Patienten und in Kohorte 2 der Studie TMB-311 6/32 (18,8 %) ein virologisches Ansprechen (definiert als HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48 (Tabelle 4-45). Bei den Patienten, im Rahmen der OBR keine Entry-Inhibitoren erhalten haben, sind die Ergebnisse in Kohorte 1 mit einem Anteil von 12/20 (60,0 %) vergleichbar, während in Kohorte 2 der Anteil (5/20 [25,0 %]) steigt.

Nachfolgend ist das virologische Ansprechen nach 48 Wochen Behandlung als kombinierte Daten der Studien TMB-301 und TMB-311 im Vergleich zur Studie TNX-355.03 dargestellt:

Tabelle 4-46: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 (Studien TMB-301 und TMB-311, ITT-Population) – Weitere Untersuchungen

	Ibalizumab + OBR	**Placebo + OBR**
	TMB-301 / TMB-311 n/N (%)	**TNX-355.03 n/N (%)**
HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml zu Woche 48	21/67 (31,3)	0/20 (0,0)
Sensitivitätsanalyse, die nur Patienten aus Studie TMB-301 berücksichtigt, die in Studie TMB-311 Kohorte 1 eingeschlossen wurden		
HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml zu Woche 48	21/57 (36,8)	0/20 (0,0)
Sensitivitätsanalyse, die nur Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der OBR keine Entry-Inhibitoren erhalten haben		
HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml zu Woche 48	20/50 (40,0)	0/20 (0,0)

HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; ml: Milliliter; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: Optimierte Basistherapie; RNA: Ribonukleinsäure

Während in den Studien TMB-301 und TMB-311 21/67 (31,3 %) der Patienten ein virologisches Ansprechen (definiert als HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48 erreichten, erreichte dies kein Patient in Studie TNX-355.03. Die beiden Sensitivitätsanalysen, die nur Patienten aus Studie TMB-301 berücksichtigt, die in Studie TMB-311 Kohorte 1 eingeschlossen wurden sowie Patienten, die im Rahmen der OBR keine Entry-Inhibitoren erhalten haben, bestätigen diese Ergebnisse (Tabelle 4-46).

Historischer Vergleich für den Endpunkt virologisches Ansprechen zu Woche 48

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Behandlungswoche 48 dargestellt.

Tabelle 4-47: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 (ITT-Population) – Weitere Untersuchungen

	Ibalizumab + OBR	**Placebo + OBR**	**Relatives Risiko [95% KI, p-Wert]**	**Odds Ratio [95% KI, p-Wert]**	**Risikodifferenz [95% KI, p-Wert]**	**Peto-Odds Ratio [95% KI, p-Wert]**
	TMB-301 / TMB-311 n/N (%)	**TNX-355.03 n/N (%)**				
HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml zu Woche 48	21/67 (31,3)	0/20 (0,0)	13,28 [0,84; 209,99, p=0,07]	18,96 [1,09; 328,25, p=0,04]	0,31 [0,19; 0,44, p<0,00001]	5,43 [1,70; 17,33, p=0,004]
Sensitivitätsanalyse, die nur Patienten aus Studie TMB-301 berücksichtigt, die in Studie TMB-311 Kohorte 1 eingeschlossen wurden						
HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml zu Woche 48	21/57 (36,8)	0/20 (0,0)	15,57 [0,99, 245,76, p=0,05]	24,15 [1,39; 419,84, p=0,03]	0,37 [0,23; 0,51, p<0,00001]	6,25 [2,01; 19,48, p=0,002]
Sensitivitätsanalyse, die nur Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der OBR keine Entry-Inhibitoren erhalten haben						
HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml zu Woche 48	20/50 (40,0)	0/20 (0,0)	16,88 [1,07, 266,47, p=0,04]	27,56 [1,58; 481,53, p=0,02]	0,40 [0,25; 0,55, p<0,00001]	6,90 [2,21; 21,58, p=0,009]

HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OBR: Optimierte Basistherapie; RNA: Ribonukleinsäure

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt virologisches Ansprechen zu Woche 48 zeigen einen klaren Unterschied zugunsten von Ibalizumab +OBR zu Woche 48 (Tabelle 4-47). Die relativen Effektschätzer (relatives Risiko, Odds Ratio sowie Peto-Odds Ratio) weisen nach dem Methodenpapier des IQWiG (IQWiG 2017) auf einen dramatischen Effekt hin. Das Peto-Odds-Ratio hat eine hochsignifikante Schätzung von 5,43 (p = 0,004). OR und RR zeigen einen mehr als 10-fachen Anstieg mit entsprechender statistischer Signifikanz. Der dramatische Effekt wird durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt, die nur Patienten aus der Studie TMB-301 berücksichtigt, die die Behandlung in der Studie TMB-311 fortgesetzt haben, wo der Effekt noch stärker ausgeprägt ist.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse, die nur diejenigen Patienten aus den Studien TMB-301/TMB-311 berücksichtigte, die im Rahmen ihrer OBR keine Entry-Inhibitoren erhielten, wurde der dramatische Effekt ebenfalls bestätigt. Dabei waren alle Effektschätzungen auf dem 5 %-Niveau signifikant; jedoch erreichten nur Risikodifferenz und Peto-Odds das 1 %-Niveau, das für den Nachweis eines dramatischen Effekts erforderlich ist.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt virologisches Ansprechen zu Woche 48 auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

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

4.3.2.3.3.2 Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen (OSS ≤ 2)

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TMB-301	Ein UE wurde definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis im Zusammenhang mit der Anwendung eines Medikaments beim Menschen, unabhängig davon, ob es als medikamentenbedingt gilt oder nicht. Jedes UE, das nach der ersten Dosis des Studienmedikaments und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftrat, wurde unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Studienmedikament aufgezeichnet. Ein therapiebedingtes UE wurde definiert als jedes Ereignis, das vor der Exposition mit dem Studienmedikament nicht vorhanden war, oder jedes bereits vorhandene Ereignis, das sich nach der Exposition mit dem Studienmedikament entweder in der Intensität oder in der Häufigkeit verschlechterte. Die Beurteilung der Beziehung eines UE zur Studienmedikation durch den Prüfer war Teil des Dokumentationsprozesses, aber sie war kein Faktor bei der Bestimmung dessen, was in der Studie berichtet oder nicht berichtet wurde. Wenn es Zweifel gab, ob eine klinische Beobachtung ein UE war, musste das Ereignis gemeldet werden. Alle UEs wurden mit MedDRA Version 17.0 kodiert. Alle Übersichtstabellen basieren auf kodierten SOC und PT. Wenn es mehrere Vorkommnisse derselben therapiebedingten UE innerhalb eines SOC oder PT bei ein und demselben Patienten gab, wurde nur das erste Vorkommnis gezählt. Als unerwünschte Ereignisse besonderem Interesse sind folgende PT definiert: • Ausschlag • erythematöser Ausschlag • generalisierter Ausschlag • makularer Ausschlag • makulo-papulöser Ausschlag • papulöser Ausschlag • pruritischer Ausschlag • Lebertoxizität • bösartige Neubildungen • Infusionsreaktionen Die Analyse basiert auf der SAF-Population, die alle Patienten einschloss, die mindestens einen Teil der Studienmedikation erhielten. In einer Sensitivitätsanalyse wurden nur Patienten eingeschlossen, die weder in Studie TMB-301 noch in Studie TMB-311 Entry-Inhibitoren (d. h. Enfuvirtid oder Maraviroc) als Teil ihres OBR erhalten hatten.

Studie	Operationalisierung
TMB-311	Ein UE wurde definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis im Zusammenhang mit der Anwendung eines Medikaments beim Menschen, unabhängig davon, ob es als medikamentenbedingt gilt oder nicht. Jedes UE, das nach der ersten Dosis des Studienmedikaments und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftrat, wurde unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Studienmedikament aufgezeichnet. Ein therapiebedingtes UE wurde definiert als jedes Ereignis, das vor der Exposition mit dem Studienmedikament nicht vorhanden war, oder jedes bereits vorhandene Ereignis, das sich nach der Exposition mit dem Studienmedikament entweder in der Intensität oder in der Häufigkeit verschlechterte. Die Beurteilung der Beziehung eines UE zur Studienmedikation durch den Prüfer war Teil des Dokumentationsprozesses, aber sie war kein Faktor bei der Bestimmung dessen, was in der Studie berichtet oder nicht berichtet wurde. Wenn es Zweifel gab, ob eine klinische Beobachtung ein UE war, musste das Ereignis gemeldet werden. Alle UEs wurden mit MedDRA Version 17.0 kodiert. Alle Übersichtstabellen basieren auf kodierten SOC und PT. Wenn es mehrere Vorkommnisse derselben therapiebedingten UE innerhalb eines SOC oder PT bei ein und demselben Patienten gab, wurde nur das erste Vorkommnis gezählt. Als unerwünschte Ereignisse besonderem Interesse sind folgende PT definiert: • Ausschlag • erythematöser Ausschlag • generalisierter Ausschlag • makularer Ausschlag • makulo-papulöser Ausschlag • papulöser Ausschlag • pruritischer Ausschlag • Lebertoxizität • bösartige Neubildungen • Infusionsreaktionen Die Analyse basiert auf der SAF-Population, die alle Patienten einschloss, die mindestens einen Teil der Studienmedikation erhielten. In einer Sensitivitätsanalyse wurden nur Patienten eingeschlossen, die weder in Studie TMB-301 noch in Studie TMB-311 Entry-Inhibitoren (d. h. Enfuvirtid oder Maraviroc) als Teil ihres OBR erhalten hatten.
TMB-301 / TMB-311	Gepoolte Population: Ein UE wurde definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis im Zusammenhang mit der Anwendung eines Medikaments beim Menschen, unabhängig davon, ob es als medikamentenbedingt gilt oder nicht. Jedes UE, das nach der ersten Dosis des Studienmedikaments und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftrat, wurde unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Studienmedikament aufgezeichnet. Ein therapiebedingtes UE wurde definiert als jedes Ereignis, das vor der Exposition mit dem Studienmedikament nicht vorhanden war, oder jedes bereits vorhandene Ereignis, das sich nach der Exposition mit dem Studienmedikament entweder in der Intensität oder in der Häufigkeit verschlechterte. Die Beurteilung der Beziehung eines UE zur Studienmedikation durch den Prüfer war Teil des Dokumentationsprozesses, aber sie war kein Faktor bei der Bestimmung dessen, was in der Studie berichtet oder nicht berichtet wurde. Wenn es Zweifel gab, ob eine klinische Beobachtung ein UE war, musste das Ereignis gemeldet werden. Alle UEs wurden mit MedDRA Version 17.0 kodiert. Alle Übersichtstabellen basieren auf kodierten SOC und PT. Wenn es mehrere Vorkommnisse derselben therapiebedingten UE innerhalb eines SOC oder PT bei ein und demselben Patienten gab, wurde nur das erste Vorkommnis gezählt. Als unerwünschte Ereignisse besonderem Interesse sind folgende PT definiert: • Ausschlag

Studie	Operationalisierung
	• erythematöser Ausschlag • generalisierter Ausschlag • makularer Ausschlag • makulo-papulöser Ausschlag • papulöser Ausschlag • pruritischer Ausschlag • Lebertoxizität • bösartige Neubildungen • Infusionsreaktionen Die Analyse basiert auf der SAF-Population, die alle Patienten einschloss, die mindestens einen Teil der Studienmedikation erhielten. In einer Sensitivitätsanalyse wurden nur Patienten eingeschlossen, die in keiner der beiden Studien als Teil ihres OBR Entry-Inhibitoren (d. h. Enfuvirtid oder Maraviroc) erhalten hatten.
TNX-355.03	Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden aufgelistet und nach Behandlungsarm zusammengefasst. Für diese Studie wurde das Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (MedDRA) Version 10.1 verwendet. Die Häufigkeiten der Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat, wurden nach Systemorganklasse (SOC) und nach Preferred Term (PT) entsprechend der MedDRA-Terminologie dargestellt. Zu jedem unerwünschten Ereignis wurden die folgenden detaillierten Informationen gesammelt: Beschreibung des Ereignisses, Datum und Uhrzeit des Beginns, Datum und Uhrzeit des Endes, ob es sich um ein schwerwiegendes UE handelt, Schweregrad, Beziehung zum Studienmedikament, Maßnahmen, die mit dem Studienmedikament ergriffen wurden, und Ergebnis. Der Schweregrad eines UE wird nach den modifizierten Kriterien des National Cancer Institute (NCI) eingestuft. Ein therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis war jedes UE, das am oder nach dem Datum der ersten Verabreichung des Studienmedikaments auftrat, oder ein bestehendes (d. h. während der Baseline-Periode vorhandenes) UE, das sich nach Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments im Schweregrad verschlechterte. Wenn ein UE am Tag der Verabreichung des ersten Studienmedikaments begann und dokumentiert wurde, dass der Zeitpunkt des UE-Beginns vor der Dosierung liegt, wurde das UE nicht als therapiebedingt betrachtet. Alle UEs wurden aufgelistet. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse definiert Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation (SAF-Population), die alle Probanden einschloss, die einen beliebigen Teil der Studienmedikation erhalten haben, einschließlich der optimierten Basistherapie (OBR).
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; OBR: optimierte Basistherapie; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SAF: Safety; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis(se)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Da im Allgemeinen ein hohes Verzerrungspotential für nicht-kontrollierte oder nicht-vergleichende Studien angenommen werden kann, wird auf die Bewertung des Verzerrungspotentials für die Studien TMB-301 und TMB-311 verzichtet (Higgins und Green 2008; IQWiG

2017). Bei der Studie TNX-355.03 handelt es sich zwar um eine RCT, allerdings wird für den nicht-adjustierten historischen Vergleich nur der Placebo-Arm herangezogen, da in den Ibalizumab-Armen ein nicht zulassungskonformes Behandlungsregime verwendet wurde. Deshalb kann auch für Studie TNX-355.03 von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Die detaillierte Bewertung des Verzerrungspotentials der Studie TNX-355.03 ist in Anhang 4-F dargestellt.

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.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit für die Studien TMB-301, TMB-311 Kohorte 1 und 2 und den Placebo-Arm der Studie TNX-355.03 dargestellt. Die dargestellten Patientenpopulationen stellen die Zielpopulation von Ibalizumab mit einer OSS von ≤ 2 dar. Zur Übertragbarkeit der vorgestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit aus den Studien TMB-301 und TMB-311 (Kohorte 1 Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossen waren und Kohorte 2) (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen

Endpunkt	**Ibalizumab + OBR**			
	TMB-301	**TMB-311**		**Gesamt**
	Alle Patienten (N=35) n (%)	**Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%)**	**Kohorte 2 800 mg Q2W (N=32) n (%)**	**Alle Patienten (N=67) n (%)**
Jedwedes therapiebedingte UE	28 (80,0%)	25 (100,0%)	31 (96,9%)	66 (98,5%)
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)[a]	7 (20,0%)	8 (32,0%)	9 (28,1%)	22 (32,8%)
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4[b]	8 (22,9%)	8 (32,0%)	8 (25,0%)	20 (29,9%)
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	3 (8,6%)	2 (8,0%)	2 (6,3%)	7 (10,4%)
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	3 (8,6%)	0 (0%)	2 (6,3%)	5 (7,5%)
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	2 (5,7%)	2 (8,0%)	5 (15,6%)	9 (13,4%)

Endpunkt	Ibalizumab + OBR			
	TMB-301	TMB-311		Gesamt
	Alle Patienten (N=35) n (%)	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%)	Kohorte 2 800 mg Q2W (N=32) n (%)	Alle Patienten (N=67) n (%)
AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome); CDC: Centers for Disease Control and Prevention; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OBR: optimierte Basistherapie; Q2W: alle zwei Wochen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis [a] Ausschließlich Tod. [b] Schweregrad=Grad 3 oder 4 (Schwer oder potentiell lebensbedrohlich). Studie TMB-301 schließt Patienten bis Woche 24 ein, danach setzten die Patienten in Kohorte 1 der Studie TMB-311 fort. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 waren zuvor nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.				

Die dargestellten unerwünschten Ereignisse beinhalten alle aufgezeichneten Ereignisse in Studie TMB-301 (24 Wochen) und TMB-311 bis zum letzten beobachteten Ereignis (was über Woche 48 hinaus sein konnte). Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse im Vergleich berücksichtigt werden. Insgesamt hatten 66 Patienten (98,5 %) in den Studien TMB-301 und TMB-311 ein therapiebedingtes UE. 22 Patienten (32,8 %) hatten ein SUE, während 20 Patienten (29,9 %) ein therapiebedingtes UE mit Grad 3 oder 4 hatten. 7 Patienten (10,4 %) über alle TMB-Kohorten hatten ein therapiebedingtes UE mit tödlichem Ausgang. 5 Patienten (7,5 %) brachen die Studienmedikation aufgrund eines therapiebedingten UE ab. 9 Patienten (13,4 %) hatten ein Klasse C therapiebedingtes UE nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen (Tabelle 4-49). Im Hinblick auf die letzte Therapielinie und die stark vorbehandelte Patientenpopulation sind Häufigkeit und Art der unerwünschten Ereignisse in den Studien TMB-301 und TMB-311 zu erwarten und in einem akzeptablen Ausmaß.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit aus den Studien TMB-301 und TMB-311 (Kohorte 1 Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossen waren und Kohorte 2) (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2, keine Verwendung von Entry-Inhibitoren) – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Ibalizumab + OBR			
	TMB-301	TMB-311		Gesamt
	Alle Patienten (N=30[a]) n (%)	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W (N=20) n (%)	Kohorte 2 800 mg Q2W (N=20) n (%)	Alle Patienten (N=50) n (%)
Jedwedes therapiebedingte UE	23 (76,7%)	20 (100,0%)	19 (95,0%)	49 (98,0%)

Endpunkt	Ibalizumab + OBR			
	TMB-301	TMB-311		Gesamt
	Alle Patienten (N=30[a]) n (%)	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W (N=20) n (%)	Kohorte 2 800 mg Q2W (N=20) n (%)	Alle Patienten (N=50) n (%)
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)[b]	5 (16,7%)	5 (25,0%)	4 (20,0%)	13 (26,0%)
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4[c]	6 (20,0%)	5 (25,0%)	3 (15,0%)	12 (24,0%)
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	3 (10,0%)	2 (10,0%)	0 (0%)	5 (10,0%)
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	3 (10,0%)	0 (0%)	2 (10,0%)	5 (10,0%)
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	2 (6,7%)	1 (5,0%)	2 (10,0%)	5 (10,0%)

AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome); CDC: Centers for Disease Control and Prevention; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OBR: optimierte Basistherapie; Q2W: alle zwei Wochen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;

[a] Ein Patient, der einen Entry-Inhibitor in Studie TMB-311 erhalten hat, wurde aus der Analyse ausgeschlossen.
[b] Ausschließlich Tod.
[c] Schweregrad=Grad 3 oder 4 (Schwer oder potentiell lebensbedrohlich).

Studie TMB-301 schließt Patienten bis Woche 24 ein, danach setzten die Patienten in Kohorte 1 der Studie TMB-311 fort. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 waren zuvor nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.

Die Ergebnisse für Patienten, die im Rahmen der OBR keine Entry-Inhibitoren erhalten haben, sind im Wesentlichen vergleichbar. Insgesamt hatten 49 Patienten (98,0 %) in den Studien TMB-301 und TMB-311 ein therapiebedingtes UE. 13 Patienten (26,0 %) hatten ein SUE, während 12 Patienten (24,0 %) ein therapiebedingtes UE mit Grad 3 oder 4 hatten. 5 Patienten (10,0 %) über alle TMB-Kohorten hatten ein therapiebedingtes UE mit tödlichem Ausgang. 5 Patienten (10,0 %) brachen die Studienmedikation aufgrund eines therapiebedingten UE ab. 5 Patienten (10,0 %) hatten ein Klasse C therapiebedingtes UE nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen (Tabelle 4-50).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit aus der Studie TNX-355.03 (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen

Endpunkt	**Placebo + OBR** **TNX-355.03** **Alle Patienten (N=20) n (%)**
Jedwedes therapiebedingte UE	19 (95,0%)
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)[a]	4 (20,0%)
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4[b]	7 (35,0%)
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	0 (0%)
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	2 (10,0%)
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	4 (20,0%)

AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome); CDC: Centers for Disease Control and Prevention; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OBR: optimierte Basistherapie; Q2W: alle zwei Wochen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;

[a] Ausschließlich Tod.
[b] Schweregrad=Grad 3 oder 4 (Schwer oder potentiell lebensbedrohlich).

Die dargestellten unerwünschten Ereignisse beinhalten alle aufgezeichneten Ereignisse im Placebo-Arm der Studie TNX-355.03 bis Woche 48 (mit OSS ≤ 2). Insgesamt wurden 14 von 20 Patienten im Placebo-Arm zwischen Woche 16 und Woche 48 auf unverblindetes Ibalizumab umgestellt. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse im Vergleich berücksichtigt werden. Insgesamt hatten 19 Patienten (95,0 %) ein therapiebedingtes UE und 4 Patienten (20,0 %) ein SUE. 7 Patienten (35,0 %) in der Studie TNX-355.03 hatten ein therapiebedingtes UE mit Grad 3 oder 4. Kein Patient in Studie TNX-355.03 hatte ein tödliches UE und 1 Patient (5,0%) brach die Behandlung aufgrund eines therapiebedingten UE ab. 4 Patienten (20,0 %) in Studie TNX-355.03 hatten ein Klasse C therapiebedingtes UE nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen (Tabelle 4-51).

Historischer Vergleich für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt.

Tabelle 4-52: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – Weitere Untersuchungen

	Ibalizumab + OBR	**Placebo + OBR**	**Relatives Risiko [95% KI, p-Wert]**	**Odds Ratio [95% KI, p-Wert]**	**Risikodifferenz [95% KI, p-Wert]**	**Peto-Odds Ratio [95% KI, p-Wert]**
	TMB-301 / TMB-311 n (%)	**TNX-355.03 n (%)**				
Anzahl der Patienten	67	20	–	–	–	–
Jedwedes therapiebedingte UE	66 (98,5%)	19 (95,0%)	1,04 [0,93; 1,15, p=0,50]	3,47 [0,21; 58,18, p=0,39]	0,04 [−0,06; 0,13, p=0,49]	n. b.
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)[a]	22 (32,8%)	4 (20,0%)	1,64 [0,64; 4,21, p=0,30]	1,96 [0,58; 6,55, p=0,28]	0,13 [−0,08; 0,34, p=0,23]	n. b.
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4[b]	20 (29,9%)	7 (35,0%)	0,85 [0,42; 1,72, p=0,66]	0,79 [0,27; 2,28, p=0,66]	−0,05 [−0,29; 0,18, p=0,67]	n. b.
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	7 (10,4%)	0 (0%)	4,63 [0,28; 77,76, p=0,29]	5,08 [0,28; 92,95, p=0,27]	0,10 [0,01; 0,20, p=0,04]	4,04 [0,65; 25,06, p=0,13]
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	5 (7,5%)	2 (10,0%)	0,75 [0,16; 3,56, p=0,71]	0,73 [0,13; 4,06, p=0,72]	−0,03 [−0,17; 0,12, p=0,73]	n. b.
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	9 (13,4%)	4 (20,0%)	0,67 [0,23; 1,95, p=0,46]	0,62 [0,17; 2,28, p=0,47]	−0,07 [−0,26; 0,13, p=0,51]	n. b.

	Ibalizumab + OBR	**Placebo + OBR**	**Relatives Risiko [95% KI, p-Wert]**	**Odds Ratio [95% KI, p-Wert]**	**Risikodifferenz [95% KI, p-Wert]**	**Peto-Odds Ratio [95% KI, p-Wert]**
	TMB-301 / TMB-311 n (%)	**TNX-355.03 n (%)**				
Sensitivitätsanalyse, die nur Patienten berücksichtigt, die im Rahmen ihrer OBR keine Entry-Inhibitoren erhalten haben						
Anzahl der Patienten	50	20				
Jedwedes therapiebedingte UE	49 (98,0%)	19 (95,0%)	1,03 [0,93; 1,15, p=0,57]	2,58 [0,15; 43,35, p=0,51]	0,03 [−0,07; 0,13, p=0,57]	n. b.
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)[a]	13 (26,0%)	4 (20,0%)	1,30 [0,48; 3,51, p=0,60]	1,41 [0,40; 4,98, p=0,60]	0,06 [−0,15; 0,27, p=0,58]	n. b.
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4[b]	12 (24,0%)	7 (35,0%)	0,69 [0,32; 1,49, p=0,34]	0,59 [0,19; 1,81, p=0,35]	−0,11 [−0,35; 0,13, p=0,37]	n. b.
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	5 (10,0%)	0 (0%)	4,53 [0,26; 78,31, p=0,30]	4,96 [0,26; 93,90, p=0,29]	0,10 [−0,01; 0,21, p=0,07]	4,42 [0,60; 32,63, p=0,15]
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	5 (10,0%)	2 (10,0%)	1,00 [0,21; 4,74, p=1,00]	1,00 [0,18; 5,63, p=1,00]	−0,00 [−0,16; 0,16, p=1,00]	n. b.
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	5 (10,0%)	4 (20,0%)	0,50 [0,15; 1,67, p=0,26]	0,44 [0,11; 1,86, p=0,27]	−0,10 [−0,29; 0,09, p=0,31]	n. b.

AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome); CDC: Centers for Disease Control and Prevention; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. b.: nicht berechnet, da die Ereignisrate in beiden Armen größer als 1 % ist; OBR: optimierte Basistherapie; Q2W: alle zwei Wochen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

[a] Ausschließlich Tod.

[b] Schweregrad=Grad 3 oder 4 (Schwer oder potentiell lebensbedrohlich).

Studie TMB-301 schließt Patienten bis Woche 24 ein, danach setzten die Patienten in Kohorte 1 der Studie TMB-311 fort. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 waren zuvor nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen. Jeder Patient wird in jeder Kategorie nur einmal berücksichtigt.

Fast alle Patienten in beiden Studien berichteten über therapiebedingte unerwünschte Ereignisse. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten mit etwas höherer Wahrscheinlichkeit in den TMB-Studien mit Ibalizumab + OBR auf, während therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4 mit etwas höherer Wahrscheinlichkeit im Placebo + OBR-Arm der TNX-355.03-Studie auftraten. Therapiebedingte UE mit Todesfolge traten bei 7 Patienten in den kombinierten TMB-301/311-Studien und bei 0 Patienten in der TNX-355.03-Studie auf. Da nur die Risikodifferenz für diesen Endpunkt statistisch signifikant (p=0,04) ist, ist kein dramatischer Effekt erkennbar. Auch therapiebedingte UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, und therapiebedingte UE der Klasse C traten in den Studien mit Ibalizumab + OBR im Vergleich zu Placebo + OBR mit etwas höherer Wahrscheinlichkeit auf. Keines der Ergebnisse ist jedoch statistisch signifikant. Angesichts des Vergleichs mit Placebo (+OBR) ist kein großes Risiko für ein ungünstiges Risikoprofil von Ibalizumab zu erwarten (Tabelle 4-52). In der Sensitivitätsanalyse, in der nur Patienten bewertet wurden, die im Rahmen ihrer OBR keine Entry-Inhibitoren erhielten, ergab sich für keinen der Sicherheitsendpunkte ein signifikanter Unterschied. Die dargestellten unerwünschten Ereignisse umfassen alle erfassten Ereignisse in Studie TMB-301 (24 Wochen) und TMB-311 bis zum letzten beobachteten Ereignis (das über Woche 48 hinausgehen könnte). In der Studie TNX-355.03 wechselten 14 von 20 Patienten im Placebo-Arm zwischen Woche 16 und zu unverblindetem Ibalizumab. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse im Vergleich berücksichtigt werden.

Im Folgenden ist werden die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse für die Studien TMB-301 und TMB-311 dargestellt. Da sich für Studie TNX-355.03 die MedDRA-Kodierung unterscheidet und keine unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse definiert wurden, für letztere Studie auf eine Darstellung verzichtet und kein historischer Vergleich durchgeführt.

Tabelle 4-53: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse Studie TMB-301 und TMB-311 (Kohorte 1 Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossen waren, und Kohorte 2) (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	**Ibalizumab + OBR**			
	TMB-301	**TMB-311**		**TMB-301 / TMB-311**
	Alle Patienten (N=35) n (%)	**Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%)**	**Kohorte 2 800 mg Q2W (N=32) n (%)**	**Alle Patienten (N=67) n (%)**
Ausschlag	1 (2,9%)	4 (16,0%)	4 (12,5%)	9 (13,4%)
Erythematöser Ausschlag	1 (2,9%)	1 (4,0%)	1 (3,1%)	2 (3,0%)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Ibalizumab + OBR			
	TMB-301	TMB-311		TMB-301 / TMB-311
	Alle Patienten (N=35) n (%)	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%)	Kohorte 2 800 mg Q2W (N=32) n (%)	Alle Patienten (N=67) n (%)
Generalisierter Ausschlag	1 (2,9%)	1 (4,0%)	1 (3,1%)	2 (3,0%)
Makularer Ausschlag	1 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,5%)
Makulo-papulöser Ausschlag	1 (2,9%)	1 (4,0%)	0 (0%)	1 (1,5%)
Papulöser Ausschlag	1 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,5%)
Pruritischer Ausschlag	1 (2,9%)	1 (4,0%)	2 (6,3%)	4 (6,0%)
Lebertoxizität	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Bösartige Neubildungen	2 (5,7%)	3 (12,0%)	2 (6,3%)	6 (9,0%
Infusionsreaktionen	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

N: Alle Patienten aus der Sicherheitspopulation (dargestellt nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung) und Nenner der Prozentberechnung.

MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten; OBR: Optimierte Basistherapie; Q2W: alle 2 Wochen; UE: Unerwünschte Ereignisse;

Die verwendete MedDRA Kodierung ist Version 17.0.

Im Folgenden ist das Sicherheitsprofil nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Terms (PT) für alle eingeschlossenen Studien nach Behandlung und Studie deskriptiv dargestellt. Da sich die MedDRA-Kodierung zwischen der Studie TMB-301/TMB-311- und der TNX-355.03-Studie unterscheidet, wird kein historischer Vergleich durchgeführt.

Nachstehend sind die Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse aufgeführt, die bei mindestens 10 % der Studienpopulationen in den TMB-301/TMB-311-Studien in der Zielpopulation von Ibalizumab mit einer OSS von ≤ 2 aufgetreten sind.

Tabelle 4-54: Therapiebedingte Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms, die bei mindestens 10 % in einer Patientengruppe in Studie TMB-301 und TMB-311 (Kohorte 1 Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossen waren, und Kohorte 2) aufgetreten sind (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen

Systemorganklasse (SOC)	**Preferred Term [1]**	**Ibalizumab + OBR**		
		TMB-301	**TMB-311**	
		Alle Patienten (N=35) n (%)	**Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%)**	**Kohorte 2 800 mg Q2W (N=32) n (%)**
Insgesamt [2]	ALLE BEGRIFFE	28 (80,0%)	25 (100,0%)	31 (96,9%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	ALLE BEGRIFFE	5 (14,3%)	n.r.	5 (15,6%)
Herzerkrankungen	ALLE BEGRIFFE	n.r.	4 (16,0%)	n.r.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	ALLE BEGRIFFE	13 (37,1%)	9 (36,0%)	17 (53,1%)
	Abdominale Distension	n.r.	n.r.	4 (12,5%)
	Diarrhöe	5 (14,3%)	7 (28,0%)	9 (28,1%)
	Gastroösophageale Refluxkrankheit	n.r.	3 (12,0%)	n.r.
	Übelkeit	4 (11,4%)	3 (12,0%)	5 (15,6%)
	Erbrechen	n.r.	3 (12,0%)	n.r.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	ALLE BEGRIFFE	11 (31,4%)	9 (36,0%)	12 (37,5%)
	Erschöpfung	4 (11,4%)	n.r.	6 (18,8%)
	Pyrexie	4 (11,4%)	4 (16,0%)	n.r.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	ALLE BEGRIFFE	14 (40,0%)	22 (88,0%)	24 (75,0%)
	Bronchitis	n.r.	3 (12,0%)	n.r.
	Cellulitis	n.r.	n.r.	4 (12,5%)
	Grippe	n.r.	3 (12,0%)	n.r.
	Nasopharyngitis	n.r.	3 (12,0%)	n.r.
	Sinusitis	n.r.	3 (12,0%)	5 (15,6%)
	Infektion der oberen Atemwege	3 (8,6%)	9 (36,0%)	n.r.
	Harnwegsinfektion	n.r.	4 (16,0%)	n.r.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	ALLE BEGRIFFE	5 (14,3%)	6 (24,0%)	4 (12,5%)
Untersuchungen	ALLE BEGRIFFE	n.r.	4 (16,0%)	6 (18,8%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	ALLE BEGRIFFE	5 (14,3%)	n.r.	4 (12,5%)
	ALLE BEGRIFFE	8 (22,9%)	12 (48,0%)	7 (21,9%)

Systemorganklasse (SOC)	**Preferred Term [1]**	**Ibalizumab + OBR**		
		TMB-301	**TMB-311**	
		Alle Patienten (N=35) n (%)	**Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%)**	**Kohorte 2 800 mg Q2W (N=32) n (%)**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	n.r.	5 (20,0%)	n.r.
	Rückenschmerzen	n.r.	4 (16,0%)	n.r.
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	ALLE BEGRIFFE	n.r.	7 (28,0%)	n.r.
	Hautpapillom	n.r.	3 (12,0%)	n.r.
Erkrankungen des Nervensystems	ALLE BEGRIFFE	8 (22,9%)	5 (20,0%)	11 (34,4%)
	Schwindel	5 (14,3%)	n.r.	n.r.
	Kopfschmerzen	n.r.	n.r.	5 (15,6%)
Psychiatrische Erkrankungen	ALLE BEGRIFFE	4 (11,4%)	3 (12,0%)	n.r.
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	ALLE BEGRIFFE	n.r.	3 (12,0%)	5 (15,6%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	ALLE BEGRIFFE	4 (11,4%)	9 (36,0%)	12 (37,5%)
	Husten	n.r.	4 (16,0%)	4 (12,5%)
	Oropharyngeale Schmerzen	n.r.	3 (12,0%)	n.r.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	ALLE BEGRIFFE	12 (34,3%)	12 (48,0%)	17 (53,1%)
	ALLE AUSSCHLÄGE [3]	5 (14,3%)	5 (20,0%)	6 (18,8%)
	Ausschläge	n.r.	4 (16,0%)	4 (12,5%)
Gefäßerkrankungen	ALLE BEGRIFFE	n.r.	4 (16,0%)	5 (15,6%)

N: Alle Patienten aus der Sicherheitspopulation (dargestellt nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung) und Nenner der Prozentberechnung; n.r.: nicht berichtet, da weniger als 10 % in der Patientengruppe von dem betreffenden UE betroffen waren.

[1] „ALLE BEGRIFFE“ repräsentiert die Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem therapiebedingten UE innerhalb der Systemorganklasse; Ereignisse repräsentieren die Zahl der therapiebedingten UE, die für den Teilnehmer erfasst wurden. Wenn ein Patient dasselbe UE mehrfach berichtet, wurde es nur einmal berücksichtigt.

[2] Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem UE in irgendeiner Systemorganklasse.

[3] ALLE AUSSCHLÄGE ist die kombinierte Zählung aller Arten von Ausschlägen (Ausschlag, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makularer Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, pruritischer Ausschlag), die berichtet werden. Die individuellen Arten der Ausschläge werden auch zusätzlich in dieser Tabelle dargestellt.

MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten; n.r.: nicht berichtet; OBR: Optimierte Basistherapie; Q2W: alle 2 Wochen;
SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse;

Systemorganklasse (SOC)	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR		
		TMB-301	TMB-311	
		Alle Patienten (N=35) n (%)	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%)	Kohorte 2 800 mg Q2W (N=32) n (%)
Anmerkung: In dieser Tabelle werden nur Systemorganklassen und Preferred Terms dargestellt, bei denen mindestens bei 10 % der Patienten in einer Gruppe Ereignisse aufgetreten sind. Die verwendete MedDRA Kodierung ist Version 17.0.				

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patienten mit OSS ≤ 2 im Placebo-Arm der Studie TNX-355.03 aufgetreten sind.

Tabelle 4-55: Therapiebedingte Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms, die bei mindestens 10 % der Placebo-Patienten in Studie TNX-355.03 aufgetreten sind (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen

Systemorganklasse (SOC)	Preferred Term [1]	Placebo + OBR
		TNX-355
		Alle Patienten (N=20) n (%)
Insgesamt [2]	ALLE BEGRIFFE	19 (95,0%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	ALLE BEGRIFFE	2 (10,0%)
	Lymphadenopathie	2 (10,0%)
Herzerkrankungen	ALLE BEGRIFFE	3 (15,0%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	ALLE BEGRIFFE	2 (10,0%)
Augenerkrankungen	ALLE BEGRIFFE	5 (25,0%)
	Bindehautentzündung	2 (10,0%)
	Trockenes Auge	2 (10,0%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	ALLE BEGRIFFE	13 (65,0%)
	Cheilitis	2 (10,0%)
	Verstopfung	2 (10,0%)
	Diarrhöe	6 (30,0%)
	Flatulenz	2 (10,0%)
	Gastroösophageale Refluxkrankheit	2 (10,0%)
	Übelkeit	2 (10,0%)
	Erbrechen	2 (10,0%)

Systemorganklasse (SOC)	**Preferred Term [1]**	**Placebo + OBR** **TNX-355** **Alle Patienten (N=20) n (%)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	ALLE BEGRIFFE	8 (40,0%)
	Brustschmerzen	2 (10,0%)
	Erschöpfung	5 (25,0%)
	Entzündung and der Injektionsstelle	2 (10,0%)
	Pyrexie	4 (20,0%)
Leber- und Gallenerkrankungen	ALLE BEGRIFFE	3 (15,0%)
	Hyperbilirubinämie	2 (10,0%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	ALLE BEGRIFFE	14 (70,0%)
	Bronchitis	3 (15,0%)
	Virale Gastroenteritis	2 (10,0%)
	Onychomykose	2 (10,0%)
	Orale Candidiasis	5 (25,0%)
	Sinusitis	2 (10,0%)
	Zahnabszess	2 (10,0%)
	Infektion der oberen Atemwege	2 (10,0%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	ALLE BEGRIFFE	3 (15,0%)
Untersuchungen	ALLE BEGRIFFE	4 (20,0%)
	Erhöhte Blut-Triglyzeride	2 (10,0%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	ALLE BEGRIFFE	7 (35,0%)
	Flüssigkeitsretention	2 (10,0%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	ALLE BEGRIFFE	6 (30,0%)
	Arthralgie	3 (15,0%)
	Muskelkrämpfe	2 (10,0%)
	Muskel und Skelettschmerzen	2 (10,0%)
	Myalgie	4 (20,0%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	ALLE BEGRIFFE	2 (10,0%)
Erkrankungen des Nervensystems	ALLE BEGRIFFE	12 (60,0%)
	Kopfschmerzen	5 (25,0%)
Psychiatrische Erkrankungen	ALLE BEGRIFFE	6 (30,0%)
	Depression	3 (15,0%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	ALLE BEGRIFFE	9 (45,0%)
	Husten	3 (15,0%)
	Nasenverstopfung	3 (15,0%)
	Produktiver Husten	3 (15,0%)

Systemorganklasse (SOC)	**Preferred Term [1]**	**Placebo + OBR** **TNX-355** **Alle Patienten (N=20) n (%)**
	Sinusstauung	2 (10,0%)
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	ALLE BEGRIFFE	3 (15,0%)
	Dysurie	2 (10,0%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	ALLE BEGRIFFE	5 (25,0%)
	Gynäkomastie	2 (10,0%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	ALLE BEGRIFFE	9 (45,0%)
	ALLE AUSSCHLÄGE [3]	6 (30,0%)
	Erworbene Lipodystrophie	2 (10,0%)
	Nachtschweiß	3 (15,0%)
	Ausschlag	2 (10,0%)
	Makula-Ausschlag	2 (10,0%)
	Papulöser Ausschlag	2 (10,0%)
	Pruritischer Ausschlag	2 (10,0%)
Gefäßerkrankungen	ALLE BEGRIFFE	3 (15,0%)

N: Alle Patienten aus der Sicherheitspopulation (dargestellt ach der tatsächlich erhaltenen Behandlung) und Nenner der Prozentberechnung

[1] „ALLE BEGRIFFE“ repräsentiert die Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem therapiebedingten UE innerhalb der Systemorganklasse; Ereignisse repräsentieren die Zahl der therapiebedingten UE, die für den Teilnehmer erfasst wurden. Wenn ein Patient dasselbe UE mehrfach berichtet, wurde es nur einmal berücksichtigt.

[2] Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem UE in irgendeiner Systemorganklasse.

[3] ALLE AUSSCHLÄGE ist die kombinierte Zählung aller Arten von Ausschlägen (Ausschlag, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makularer Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, pruritischer Ausschlag), die berichtet werden. Die individuellen Arten der Ausschläge werden auch zusätzlich in dieser Tabelle dargestellt.

MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten; n.r.: nicht berichtet; OBR: Optimierte Basistherapie; Q2W: alle 2 Wochen;
SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse;

Anmerkung: In dieser Tabelle werden nur Systemorganklassen und Preferred Terms dargestellt, bei denen mindestens bei 10 % der Patienten in der Zielpopulation Ereignisse aufgetreten sind. Die verwendete MedDRA Kodierung ist Version 10.1.

Nachstehend sind die Ergebnisse des Endpunkts Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aufgeführt, die bei mindestens 5 % der Studienpopulationen in den TMB-301/TMB-311-Studien in der Zielpopulation von Ibalizumab mit einer OSS von ≤ 2 aufgetreten sind.

Tabelle 4-56: Therapiebedingte schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms, die bei mindestens 5 % in einer Patientengruppe in Studie TMB-301 und TMB-311 (Kohorte 1 Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 und Kohorte 2) aufgetreten sind (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen

Systemorganklasse (SOC)	**Preferred Term [1]**	**Ibalizumab + OBR**		
		TMB-301	**TMB-311**	
		Alle Patienten (N=35) n (%)	**Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%)**	**Kohorte 2 800 mg Q2W (N=32) n (%)**
Insgesamt [2]	ALLE BEGRIFFE	7 (20,0%)	9 (36,0%)	9 (28,1%)
Herzerkrankungen	ALLE BEGRIFFE	n.r.	2 (8,0%)	n.r.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	ALLE BEGRIFFE	2 (5,7%)	n.r.	2 (6,3%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	ALLE BEGRIFFE	n.r.	4 (16,0%)	6 (18,8%)
	Zellulitis	n.r.	n.r.	2 (6,3%)
	Pneumonie	n.r.	n.r.	2 (6,3%)
	Sepsis	n.r.	n.r.	2 (6,3%)
Untersuchungen	ALLE BEGRIFFE	n.r.	n.r.	2 (6,3%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	ALLE BEGRIFFE	n.r.	n.r.	2 (6,3%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	ALLE BEGRIFFE	2 (5,7%)	n.r.	n.r.
Erkrankungen des Nervensystems	ALLE BEGRIFFE	n.r.	n.r.	2 (6,3%)
	Krämpfe	n.r.	n.r.	2 (6,3%)
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	ALLE BEGRIFFE	n.r.	n.r.	2 (6,3%)
	Akutes Nierenversagen	n.r.	n.r.	2 (6,3%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	ALLE BEGRIFFE	n.r.	n.r.	3 (9,4%)

N: Alle Patienten aus der Sicherheitspopulation (dargestellt nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung) und Nenner der Prozentberechnung; n.r.: nicht berichtet, da weniger als 5 % in der Patientengruppe von dem betreffenden SUE betroffen waren.

[1] „ALLE BEGRIFFE“ repräsentiert die Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem therapiebedingten SUE innerhalb der Systemorganklasse; Ereignisse repräsentieren die Zahl der therapiebedingten SUE, die für

Systemorganklasse (SOC)	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR		
		TMB-301	TMB-311	
		Alle Patienten (N=35) n (%)	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%)	Kohorte 2 800 mg Q2W (N=32) n (%)
den Teilnehmer erfasst wurden. Wenn ein Patient dasselbe SUE mehrfach berichtet, wurde es nur einmal berücksichtigt. [2] Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem SUE in irgendeiner Systemorganklasse. MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten; n.r.: nicht berichtet; OBR: Optimierte Basistherapie; Q2W: alle 2 Wochen; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; Anmerkung: In dieser Tabelle werden nur Systemorganklassen und Preferred Terms dargestellt, bei denen bei mindestens 5 % der Patienten in einer Gruppe Ereignisse aufgetreten sind. Die verwendete MedDRA Kodierung ist Version 17.0.				

Nachstehend sind die Ergebnisse des Endpunkts Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aufgeführt, die bei mindestens 5 % der Patienten im Placebo-Arm in der Studie TNX-355.03 in der Zielpopulation von Ibalizumab mit einer OSS von ≤ 2 aufgetreten sind.

Tabelle 4-57: Therapiebedingte schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms, die bei mindestens 5 % der Placebo-Patienten in Studie TNX-355.03 aufgetreten sind (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen

Systemorganklasse (SOC)	Preferred Term [1]	Placebo + OBR
		TNX-355
		Alle Patienten (N=20) n (%)
Insgesamt [2]	ALLE BEGRIFFE	4 (20.0%)
Herzerkrankungen	ALLE BEGRIFFE	2 (10.0%)
	Angina pectoris	1 (5.0%)
	Myokardinfarkt	1 (5.0%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	ALLE BEGRIFFE	1 (5.0%)
	Rektale Blutung	1 (5.0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	ALLE BEGRIFFE	1 (5.0%)
	Pyrexie	1 (5.0%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	ALLE BEGRIFFE	1 (5.0%)
	Rhabdomyolyse	1 (5.0%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	ALLE BEGRIFFE	1 (5.0%)
	Nierenkrebs	1 (5.0%)

Systemorganklasse (SOC)	Preferred Term [1]	Placebo + OBR TNX-355 Alle Patienten (N=20) n (%)
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	ALLE BEGRIFFE	1 (5.0%)
	Akutes Nierenversagen	1 (5.0%)

N: Alle Patienten aus der Sicherheitspopulation (dargestellt nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung) und Nenner der Prozentberechnung;

[1] „ALLE BEGRIFFE“ repräsentiert die Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem therapiebedingten SUE innerhalb der Systemorganklasse; Ereignisse repräsentieren die Zahl der therapiebedingten SUE, die für den Teilnehmer erfasst wurden. Wenn ein Patient dasselbe SUE mehrfach berichtet, wurde es nur einmal berücksichtigt.

[2] Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem SUE in irgendeiner Systemorganklasse.

MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten; n.r.: nicht berichtet; OBR: Optimierte Basistherapie; Q2W: alle 2 Wochen; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse;

Anmerkung: In dieser Tabelle werden nur Systemorganklassen und Preferred Terms dargestellt, bei denen bei mindestens 5 % der Patienten in der Zielpopulation Ereignisse aufgetreten sind. Die verwendete MedDRA Kodierung ist Version 10.1.

Nachstehend sind die Ergebnisse des Endpunkts Schwere Unerwünschte Ereignisse mit Grad 3 oder 4 aufgeführt, die bei mindestens 5 % der Studienpopulationen in den TMB-301/TMB-311-Studien in der Zielpopulation von Ibalizumab mit einer OSS von ≤ 2 aufgetreten sind.

Tabelle 4-58: Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4 nach Systemorganklasse und Preferred Term, die bei mindestens 5 % einer Patientengruppe in den Studien TMB-301 und TMB-311 (Kohorte 1 Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossen waren, und Kohorte 2) aufgetreten sind (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – Weitere Untersuchungen

Systemorganklasse (SOC)	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR		
		TMB-301	TMB-311	
		Alle Patienten (N=35) n (%)	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%)	Kohorte 2 800 mg Q2W (N=32) n (%)
Insgesamt [2]	ALLE BEGRIFFE	8 (22,9%)	8 (32,0%)	8 (25,0%)
Herzerkrankungen	ALLE BEGRIFFE	n.r.	2 (8,0%)	n.r.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	ALLE BEGRIFFE	n.r.	2 (8,0%)	2 (6,3%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	ALLE BEGRIFFE	3 (8,6%)	3 (12,0%)	n.r.
	Pyrexie	n.r.	3 (12,0%)	n.r.
	ALLE BEGRIFFE	n.r.	4 (16,0%)	3 (9,4%)

Systemorganklasse (SOC)	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR		
		TMB-301	TMB-311	
		Alle Patienten (N=35) n (%)	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%)	Kohorte 2 800 mg Q2W (N=32) n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sepsis	n.r.	n.r.	2 (6,3%)
Untersuchungen	ALLE BEGRIFFE	n.r.	n.r.	3 (9,4%)
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	ALLE BEGRIFFE	n.r.	n.r.	2 (6,3%)
Erkrankungen des Nervensystems	ALLE BEGRIFFE	n.r.	n.r.	2 (6,3%)
	Krämpfe	n.r.	n.r.	2 (6,3%)
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	ALLE BEGRIFFE	n.r.	n.r.	2 (6,3%)
	Akutes Nierenversagen	n.r.	n.r.	2 (6,3%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	ALLE BEGRIFFE	n.r.	n.r.	2 (6,3%)

N: Alle Patienten aus der Sicherheitspopulation (dargestellt nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung) und Nenner der Prozentberechnung; n.r.: nicht berichtet, da weniger als 5 % in der Patientengruppe von dem betreffenden Schweren UE mit Grad 3 oder 4 betroffen waren.

[1] „ALLE BEGRIFFE“ repräsentiert die Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem therapiebedingten UE mit Grad oder 4 innerhalb der Systemorganklasse; Ereignisse repräsentieren die Zahl der therapiebedingten UE mit denen Graden 3 oder 4, die für den Teilnehmer erfasst wurden. Wenn ein Patient dasselbe UE mit Grad 3 oder 4 mehrfach berichtet, wurde es nur einmal berücksichtigt.

[2] Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem UE mit Grad 3 oder 4 in irgendeiner Systemorganklasse.

MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten; n.r.: nicht berichtet; OBR: Optimierte Basistherapie; Q2W: alle 2 Wochen;
SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse;

Anmerkung: In dieser Tabelle werden nur Systemorganklassen und Preferred Terms dargestellt, bei denen bei mindestens 5 % der Patienten in einer Gruppe Ereignisse aufgetreten sind. Die verwendete MedDRA Kodierung ist Version 17.0.

Nachstehend sind die Ergebnisse des Endpunkts Schwere Unerwünschte Ereignisse mit Grad 3 oder 4 aufgeführt, die bei mindestens 5 % der Patienten im Placebo-Arm der Studie TNX-355.03 in der Zielpopulation von Ibalizumab mit einer OSS von ≤ 2 aufgetreten sind.

Tabelle 4-59: Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4 nach Systemorganklasse und Preferred Term, die bei mindestens 5 % der Patienten im Placebo-Arm der Studie TNX-355.03 aufgetreten sind (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – Weitere Untersuchungen

Systemorganklasse (SOC)	**Preferred Term [1]**	**Placebo + OBR** **TNX-355** **Alle Patienten (N=20) n (%)**
Insgesamt [2]	ALLE BEGRIFFE	8 (40,0%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	ALLE BEGRIFFE	1 (5,0%)
	Störungen der weißen Blutkörperchen	1 (5,0%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	ALLE BEGRIFFE	1 (5,0%)
	Rektale Blutung	1 (5,0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	ALLE BEGRIFFE	2 (10,0%)
	Brustschmerz	1 (5,0%)
	Erschöpfung	1 (5,0%)
	Pyrexie	1 (5,0%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	ALLE BEGRIFFE	1 (5,0%)
	Prozedurale Hypertonie	1 (5,0%)
Untersuchungen	ALLE BEGRIFFE	4 (20,0%)
	Erhöhtes Blutbilirubin	1 (5,0%)
	Erhöhte Bluttriglyzeride	3 (15,0%)
	Erhöhte Lipase	1 (5,0%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	ALLE BEGRIFFE	2 (10,0%)
	Arthralgie	1 (5,0%)
	Muskelschwäche	1 (5,0%)
	Myalgie	2 (10,0%)
	Rhabdomyolyse	1 (5,0%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	ALLE BEGRIFFE	1 (5,0%)
	Nierenkrebs	1 (5,0%)
Erkrankungen des Nervensystems	ALLE BEGRIFFE	1 (5,0%)
	Periphere Neuropathie	1 (5,0%)
Psychiatrische Erkrankungen	ALLE BEGRIFFE	1 (5,0%)
	Angstzustände	1 (5,0%)
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	ALLE BEGRIFFE	1 (5,0%)
	Akutes Nierenversagen	1 (5,0%)

Systemorganklasse (SOC)	Preferred Term [1]	Placebo + OBR TNX-355 Alle Patienten (N=20) n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	ALLE BEGRIFFE	1 (5,0%)
	Alopezie	1 (5,0%)

N: Alle Patienten aus der Sicherheitspopulation (dargestellt nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung) und Nenner der Prozentberechnung;

[1] „ALLE BEGRIFFE“ repräsentiert die Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem therapiebedingten UE mit Grad oder 4 innerhalb der Systemorganklasse; Ereignisse repräsentieren die Zahl der therapiebedingten UE mit denen Graden 3 oder 4, die für den Teilnehmer erfasst wurden. Wenn ein Patient dasselbe UE mit Grad 3 oder 4 mehrfach berichtet, wurde es nur einmal berücksichtigt.

[2] Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem UE mit Grad 3 oder 4 in irgendeiner Systemorganklasse.

MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten; n.r.: nicht berichtet; OBR: Optimierte Basistherapie; Q2W: alle 2 Wochen; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse;

Anmerkung: In dieser Tabelle werden nur Systemorganklassen und Preferred Terms dargestellt, bei denen bei mindestens 5 % der Patienten in einer Gruppe Ereignisse aufgetreten sind. Die verwendete MedDRA Kodierung ist Version 10.1.

Nachstehend sind die Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, aufgeführt, die bei n > 0 der Patienten in den TMB-301/TMB-311-Studien in der Zielpopulation von Ibalizumab mit einer OSS von ≤ 2 aufgetreten sind.

Tabelle 4-60: Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen, nach Systemorganklasse und Preferred Term, die in n>0 Personen in einer Patientengruppe in Studie TMB-301 oder TMB-311 (Kohorte 1 Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossen waren, und Kohorte 2) (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – Weitere Untersuchungen

Systemorganklasse (SOC)	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR		
		TMB-301	TMB-311	
		Alle Patienten (N=35) n (%) und Zahl der Ereignisse	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%) und Zahl der Ereignisse	Kohorte 2 800 mg Q2W (N=32) n (%) und Zahl der Ereignisse
Insgesamt [2]	ALLE BEGRIFFE	3 (8,6%)	0 (0,0%)	2 (6,3%)
		5 Ereignisse	0 Ereignisse	2 Ereignisse
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	ALLE BEGRIFFE	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		2 Ereignisse	0 Ereignisse	0 Events
	Lymphom	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		2 Ereignisse	0 Ereignisse	0 Ereignisse
	ALLE BEGRIFFE	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		2 Ereignisse	0 Ereignisse	0 Ereignisse

Systemorganklasse (SOC)	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR		
		TMB-301	TMB-311	
		Alle Patienten (N=35) n (%) und Zahl der Ereignisse	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%) und Zahl der Ereignisse	Kohorte 2 800 mg Q2W (N=32) n (%) und Zahl der Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		2 Ereignisse	0 Ereignisse	0 Ereignisse
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	ALLE BEGRIFFE	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)
		0 Ereignisse	0 Ereignisse	1 Ereignis
	Sepsis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)
		0 Ereignisse	0 Ereignisse	1 Ereignis
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	ALLE BEGRIFFE	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)
		0 Ereignisse	0 Ereignisse	1 Ereignis
	Akutes Nierenversagen	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)
		0 Ereignisse	0 Ereignisse	1 Ereignis
Leber- und Gallenerkrankungen	ALLE BEGRIFFE	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		1 Ereignis	0 Ereignisse	0 Ereignisse
	Leberinsuffizienz	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		1 Ereignis	0 Ereignisse	0 Ereignisse

N: Alle Patienten aus der Sicherheitspopulation (dargestellt nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung) und Nenner der Prozentberechnung

[1] „ALLE BEGRIFFE“ repräsentiert die Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem therapiebedingten UE, das zum Therapieabbruch, führt innerhalb der Systemorganklasse; Ereignisse repräsentieren die Zahl der UE, die zum Therapieabbruch führen, die für den Teilnehmer erfasst wurden. Wenn ein Patient dasselbe UE, das zum Therapieabbruch führt, mehrfach berichtet, wurde es nur einmal berücksichtigt.

[2] Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führt, in irgendeiner Systemorganklasse. Ereignisse mit Schwergrad 5in Studie TMB-311 werden in dieser Darstellung nicht berücksichtigt.

MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten; OBR: Optimierte Basistherapie; Q2W: alle 2 Wochen; SOC: Systemorganklasse;
UE: Unerwünschte Ereignisse;

Anmerkung: Die verwendete MedDRA Kodierung ist Version 17.0.

Nachstehend sind die Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, aufgeführt, die bei n > 0 der Patienten in Studie TNX-355.03 in der Zielpopulation von Ibalizumab mit einer OSS von ≤ 2 aufgetreten sind.

Tabelle 4-61: Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen, nach Systemorganklasse und Preferred Term, die in n>0 Personen im Placebo-Arm der Studie TNX-355.03 aufgetreten sind (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – Weitere Untersuchungen

Systemorganklasse (SOC)	**Preferred Term [1]**	**Placebo + OBR**
		TNX-355
		Alle Patienten (N=20) n (%)
Insgesamt [2]	ALLE BEGRIFFE	2 (10,0%)
		2 Ereignisse
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	ALLE BEGRIFFE	1 (5,0%)
		1 Ereignis
	Rektale Blutung	1 (5,0%)
		1 Ereignis
Psychiatrische Erkrankungen	ALLE BEGRIFFE	1 (5,0%)
		1 Ereignis
	Depression	1 (5,0%)
		1 Ereignis

N: Alle Patienten aus der Sicherheitspopulation (dargestellt nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung) und Nenner der Prozentberechnung

[1] „ALLE BEGRIFFE“ repräsentiert die Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem therapiebedingten UE, das zum Therapieabbruch führt, innerhalb der Systemorganklasse; Ereignisse repräsentieren die Zahl der UE, die zum Therapieabbruch führen, die für den Teilnehmer erfasst wurden. Wenn ein Patient dasselbe UE, das zum Therapieabbruch führt, mehrfach berichtet, wurde es nur einmal berücksichtigt.

[2] Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führt, in irgendeiner Systemorganklasse.

MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten; OBR: Optimierte Basistherapie; Q2W: alle 2 Wochen; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse;

Anmerkung: Die verwendete MedDRA Kodierung ist Version 10.1.

Nachstehend sind die Ergebnisse des Endpunkts Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen) aufgeführt, die in den Studienpopulationen in den TMB-301/TMB-311-Studien in der Zielpopulation von Ibalizumab mit einer OSS von ≤ 2 aufgetreten sind.

Tabelle 4-62: Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen) nach Systemorganklasse und Preferred Term in Studie TMB-301 oder Studie TMB-311 (Kohorte 1 Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossen waren und Kohorte 2) (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – Weitere Untersuchungen

Systemorganklasse (SOC)	**Preferred Term [1]**	**Ibalizumab + OBR**		
		TMB-301	**TMB-311**	
		Alle Patienten (N=35) n (%)	**Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%)**	**Kohorte 2 800 mg Q2W (N=32) n (%)**
Insgesamt [2]	ALLE BEGRIFFE	2 (5,7%)	2 (8,0%)	5 (15,6%)
		2 Ereignisse	12 Ereignisse	8 Ereignisse
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	ALLE BEGRIFFE	0 (0,0%)	2 (8,0%)	0 (0,0%)
		0 Ereignisse	2 Ereignisse	0 Ereignisse
	Kaposi Sarkom	0 (0,0%)	2 (8,0%)	0 (0,0%)
		0 Ereignisse	2 Ereignisse	0 Ereignisse
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	ALLE BEGRIFFE	2 (5,7%)	1 (4,0%)	5 (15,6%)
		2 Ereignisse	9 Ereignisse	7 Ereignisse
	Kryptokokkose	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)
		0 Ereignisse	0 Ereignisse	1 Ereignis
	Zytomegalievirus-Chorioretinitis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)
		0 Ereignisse	0 Ereignisse	1 Ereignis
	Zytomegalie-Virus-Infektion	0 (0,0%)	1 (4,0%)	0 (0,0%)
		0 Ereignisse	1 Ereignis	0 Ereignisse
	Zytomegalie-Virämie	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		1 Ereignis	0 Ereignisse	0 Ereignisse
	Verbreitete zytomegalovirale Infektion	0 (0,0%)	1 (4,0%)	0 (0,0%)
		0 Ereignisse	3 Ereignisse	0 Ereignisse
	Herpes Zoster	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		1 Ereignis	0 Ereignisse	0 Ereignisse
	Ösophagische Candidiasis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)
		0 Ereignisse	0 Ereignisse	1 Ereignis
	Pneumonie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (6,3%)
		0 Ereignisse	0 Ereignisse	2 Ereignisse
	Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0 (0,0%)	1 (4,0%)	0 (0,0%)
		0 Ereignisse	5 Ereignisse	0 Ereignisse
	Sepsis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)
		0 Ereignisse	0 Ereignisse	2 Ereignisse
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	ALLE BEGRIFFE	0 (0,0%)	1 (4,0%)	1 (3,1%)
		0 Ereignisse	1 Ereignis	1 Ereignis
	Akutes Lungenversagen	0 (0,0%)	1 (4,0%)	0 (0,0%)
		0 Ereignisse	1 Ereignis	0 Ereignisse
	Lungeninfiltration	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)
		0 Ereignisse	0 Ereignisse	1 Ereignis

N: Alle Patienten aus der Sicherheitspopulation (dargestellt nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung) und Nenner der Prozentberechnung

[1] „ALLE BEGRIFFE“ repräsentiert die Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem Klasse C therapiebedingten UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen) innerhalb der Systemorganklasse; Ereignisse repräsentieren die Zahl der Klasse C therapiebedingten UE (nach dem CDC Klassifikationssystem

Systemorganklasse (SOC)	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR		
		TMB-301	TMB-311	
		Alle Patienten (N=35) n (%)	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W (N=25) n (%)	Kohorte 2 800 mg Q2W (N=32) n (%)
für HIV Infektionen), die für den Teilnehmer erfasst wurden. Wenn ein Patient dasselbe Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen) mehrfach berichtet, wurde es nur einmal berücksichtigt. [2] Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen) in irgendeiner Systemorganklasse. CDC: Centers for Disease Control and Prevention; MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten; OBR: Optimierte Basistherapie; Q2W: alle 2 Wochen; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse; Anmerkung: Die verwendete MedDRA Kodierung ist Version 17.0.				

Nachstehend sind die Ergebnisse des Endpunkts Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen) aufgeführt, die im Placebo-Arm der Studie TNX-355.03 in der Zielpopulation von Ibalizumab mit einer OSS von ≤ 2 aufgetreten sind.

Tabelle 4-63: Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen) nach Systemorganklasse und Preferred Term in Studie TNX-355.03 (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – Weitere Untersuchungen

Systemorganklasse (SOC)	Preferred Term [1]	Placebo + OBR
		TNX-355
		Alle Patienten (N=20) n (%)
Insgesamt [2]	ALLE BEGRIFFE	4 (20,0%)
		7 Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	ALLE BEGRIFFE	1 (5,0%)
		1 Ereignis
	Entzündung an der Injektionsstelle	1 (5,0%)
		1 Ereignis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	ALLE BEGRIFFE	2 (10,0%)
		4 Ereignisse
	Candidiasis	1 (5,0%)
		2 Ereignisse
	Orale Candidiasis	1 (5,0%)
		1 Ereignis
	Oraler Herpes	1 (5,0%)

Systemorganklasse (SOC)	**Preferred Term [1]**	**Placebo + OBR**
		TNX-355
		Alle Patienten (N=20) n (%)
		1 Ereignis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	ALLE BEGRIFFE	2 (10,0%)
		2 Ereignisse
	Nachtschweiß	2 (10,0%)
		2 Ereignisse

N: Alle Patienten aus der Sicherheitspopulation (dargestellt nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung) und Nenner der Prozentberechnung

[1] „ALLE BEGRIFFE“ repräsentiert die Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem Klasse C therapiebedingten UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen) innerhalb der Systemorganklasse; Ereignisse repräsentieren die Zahl der Klasse C therapiebedingten UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen), die für den Teilnehmer erfasst wurden. Wenn ein Patient dasselbe Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen) mehrfach berichtet, wurde es nur einmal berücksichtigt.

[2] Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem Klasse C therapiebedingten UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen) in irgendeiner Systemorganklasse.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten; OBR: Optimierte Basistherapie; Q2W: alle 2 Wochen; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse;

Anmerkung: Die verwendete MedDRA Kodierung ist Version 10.1.

Die vollständigen Angaben zu therapiebedingten unerwünschten Ereignissen nach Schweregrad, die in n > 0 Patienten der Zielpopulation mit OSS ≤ 2 aufgetreten sind werden in Anhang 4-G für Studie TMB-301 (Tabelle 4-111), Kohorte 1-Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 behandelt wurden, der Studie TMB-311 (Tabelle 4-112), Kohorte 2 der Studie TMB-311 (Tabelle 4-113) und Placebo+OBR aus Studie TNX-355.03 (Tabelle 4-114) dargestellt.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.3 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.***

Die folgenden Subgruppenmerkmale wurden analysiert (siehe Abschnitt 4.2.5.5):

- Alter (< 50 Jahre / ≥ 50 Jahre)

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats (ja / nein)
- Baseline-$CD4^+$-Zellzahl (< 200 / ≥ 200 Zellen pro mm^3)
- Baseline-Viruslast (< 10.000 / 10.000 – 70.000 / > 70.000 Kopien/ml)

Die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht, Abstammung und Region waren a priori im statistischen Analyseplan definiert. Gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 5.0 sollen statistisch valide Subgruppenanalysen in der Regel nur dann durchgeführt werden, „wenn jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen in binären Daten aufgetreten sind“ (IQWiG 2017). Aus diesem Grund wurden für Abstammung und Region keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da in der gesamten Zielpopulation bei weniger als 10 Patienten Ereignisse aufgetreten sind. Die Subgruppe Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats wurden aufgrund einer Forderung FDA ergänzt. Um die Kategorie des Schweregrades der Erkrankung abzudecken, werden zusätzliche Subgruppenauswertungen zur Baseline-Viruslast (< 10.000, 10.000 – 70.000 und > 70.000 Kopien/ml) und zur Baseline-$CD4^+$-Zellzahl (< 200 / ≥ 200 Zellen pro mm^3) berücksichtigt. Die deskriptive Darstellung der Analysen erfolgt in Tabelle 4-64 bis Tabelle 4-83.

4.3.2.3.3.3.1 Subgruppenanalysen: Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) – weitere Untersuchungen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte werden auf Ebene der Studien TMB-301 und TMB-311 (einzeln und kombiniert) wie der Studie TNX-355.03 im Folgenden deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 24 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-301) – Subgruppe: Alter

	Ibalizumab + OBR
	TMB-301 n/N (%)
Alter < 50 Jahre	3/11 (27,3)
Alter ≥ 50 Jahre	12/24 (50,0)
n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: optimierte Basistherapie	

In der Studie TMB-301 erreichten 3/11 Patienten (27,3 %) mit einem Alter < 50 Jahre und 12/24 Patienten (50,0 %) mit einem Alter > 50 Jahre ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 24 (Tabelle 4-64).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-311) – Subgruppe: Alter

	Ibalizumab + OBR	
	TMB-311 Kohorte 1 (TMB-301) **n/N (%)**	**TMB-311 Kohorte 2** **n/N (%)**
Alter < 50 Jahre	3/4 (75,0)	4/8 (50,0)
Alter ≥ 50 Jahre	12/21 (57,1)	2/24 (8,3)
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; ml: Milliliter; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: Optimierte Basistherapie; RNA: Ribonukleinsäure Studie TMB-311 Kohorte 1 schließt Patienten ein, die bis Woche 24 im Rahmen der Studie TMB-301 mit Ibalizumab behandelt wurden. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 waren zuvor nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.		

In der Kohorte 1 der Studie TMB-311 (ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossene Patienten) erreichten 3/4 Patienten (75,0 %) mit einem Alter < 50 Jahre und 12/21 Patienten (57,1 %) mit einem Alter > 50 Jahre ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48. In der Kohorte 2 der Studie TMB-311 erreichten 4/8 Patienten (50,0 %) mit einem Alter < 50 Jahre und 2/24 Patienten (8,3 %) mit einem Alter > 50 Jahre ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48 (Tabelle 4-65).

Nachfolgend ist die Subgruppenanalyse für die Subgruppe Alter des Endpunkts virologisches Ansprechen nach 48 Wochen Behandlung als kombinierte Daten der Studien TMB-301 und TMB-311 im Vergleich zur Studie TNX-355.03 dargestellt:

Tabelle 4-66: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen (Studien TMB-301 und TMB-311) – Subgruppe: Alter

	Ibalizumab + OBR	**Placebo + OBR**
	TMB-301 / TMB-311 **n/N (%)**	**TNX-355.03** **n/N (%)**
Alter < 50 Jahre	7/19 (36,8)	0/13 (0,0)
Alter ≥ 50 Jahre	14/48 (29,2)	0/7 (0,0)
n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: optimierte Basistherapie		

Studie TMB-301 schließt Patienten bis Woche 24 ein, danach werden diese in Studie TMB-311 Kohorte 1 weiterverfolgt. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 sind noch nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.

In den Studien TMB-301 und TMB-311 erreichten 7/19 Patienten (36,8 %) mit einem Alter < 50 Jahre und 14/48 Patienten (29,2 %) mit einem Alter > 50 Jahre ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48, während in Studie TNX-355.03 kein Patient ein virologisches Ansprechen zu Woche 48 erreichte (Tabelle 4-66).

Tabelle 4-67: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 24 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-301) – Subgruppe: Geschlecht

	Ibalizumab + OBR
	TMB-301 n/N (%)
Geschlecht: männlich	13/30 (43,3)
Geschlecht: weiblich	2/5 (40,0)
n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: optimierte Basistherapie	

In der Studie TMB-301 erreichten 13/30 männliche Patienten (43,3 %) und 2/5 weibliche Patienten (40,0 %) ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 24 (Tabelle 4-67).

Tabelle 4-68: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-311) – Subgruppe: Geschlecht

	Ibalizumab + OBR	
	TMB-311 Kohorte 1 (TMB-301) n/N (%)	**TMB-311 Kohorte 2 n/N (%)**
Geschlecht: männlich	13/22 (59,1)	5/28 (17,9)
Geschlecht: weiblich	2/3 (66,7)	1/4 (25,0)
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; ml: Milliliter; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: Optimierte Basistherapie; RNA: Ribonukleinsäure Studie TMB-311 Kohorte 1 schließt Patienten ein, die bis Woche 24 im Rahmen der Studie TMB-301 mit Ibalizumab behandelt wurden. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 waren zuvor nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.		

In der Kohorte 1 der Studie TMB-311 (ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossene Patienten) erreichten 13/22 männliche Patienten (59,1 %) und 2/3 weibliche Patienten (66,7 %) ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48. In der Kohorte 2 der Studie TMB-311 erreichten 5/28 männliche Patienten (17,9 %) und 1/4 Patienten (25,0 %) ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48 (Tabelle 4-68).

Nachfolgend ist die Subgruppenanalyse für die Subgruppe Geschlecht des Endpunkts virologisches Ansprechen nach 48 Wochen Behandlung als kombinierte Daten der Studien TMB-301 und TMB-311 im Vergleich zur Studie TNX-355.03 dargestellt:

Tabelle 4-69: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen (Studien TMB-301 und TMB-311) – Subgruppe: Geschlecht

	Ibalizumab + OBR	**Placebo + OBR**
	TMB-301 / TMB-311 n/N (%)	**TNX-355.03 n/N (%)**
Geschlecht: männlich	18/58 (31,0)	0/18 (0,0)
Geschlecht: weiblich	3/9 (33,3)	0/2 (0,0)
n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: optimierte Basistherapie Studie TMB-301 schließt Patienten bis Woche 24 ein, danach werden diese in Studie TMB-311 Kohorte 1 weiterverfolgt. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 sind noch nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.		

In den Studien TMB-301 und TMB-311 erreichten 18/58 (31,0 %) der männlichen Patienten und 3/9 (33,3 %) der weiblichen Patienten ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48, während in Studie TNX-355.03 kein Patient ein virologisches Ansprechen zu Woche 48 erreichte (Tabelle 4-69).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 24 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-301) – Subgruppe: Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats

	Ibalizumab + OBR
	TMB-301 n/N (%)
Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats: Ja	6/18 (33,3)
Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats: Nein	9/17 (52,9)
n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: optimierte Basistherapie	

In der Studie TMB-301 erreichten 6/18 Patienten (33,3 %) mit begleitender Einnahme eines Prüfpräparats und 9/17 Patienten (52,9 %) ohne begleitende Einnahme eines Prüfpräparats ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 24 (Tabelle 4-70).

Tabelle 4-71: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-311) – Subgruppe: Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats

	Ibalizumab + OBR	
	TMB-311 Kohorte 1 (TMB-301) **n/N (%)**	**TMB-311 Kohorte 2** **n/N (%)**
Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats: Ja	7/14 (50,0)	2/8 (25,0)
Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats: Nein	8/11 (72,7)	4/24 (16,7)
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; ml: Milliliter; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: Optimierte Basistherapie; RNA: Ribonukleinsäure Studie TMB-311 Kohorte 1 schließt Patienten ein, die bis Woche 24 im Rahmen der Studie TMB-301 mit Ibalizumab behandelt wurden. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 waren zuvor nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.		

In der Kohorte 1 der Studie TMB-311 erreichten 7/14 Patienten (50,0 %) der ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossenen Patienten mit begleitender Einnahme eines Prüfpräparats und 8/11 Patienten (72,7 %) ohne begleitende Einnahme eines Prüfpräparats ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48. In der Kohorte 2 der Studie TMB-311 erreichten 2/8 Patienten (25,0 %) mit begleitender Einnahme eines Prüfpräparats und 4/24 Patienten (16,7 %) ohne begleitende Einnahme eines Prüfpräparats ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48 (Tabelle 4-71).

Nachfolgend ist die Subgruppenanalyse für die Subgruppe Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats des Endpunkts virologisches Ansprechen nach 48 Wochen Behandlung als kombinierte Daten der Studien TMB-301 und TMB-311 dargestellt:

Tabelle 4-72: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-301 und TMB-311) – Subgruppe: Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats

	Ibalizumab + OBR
	TMB-301 / TMB-311 **n/N (%)**
Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats: Ja	9/26 (34,6)
Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats: Nein	12/41 (29,3)
n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: optimierte Basistherapie	

Studie TMB-301 schließt Patienten bis Woche 24 ein, danach werden diese in Studie TMB-311 Kohorte 1 weiterverfolgt. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 sind noch nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.

In den Studien TMB-301 und TMB-311 erreichten 9/26 Patienten (34,6 %) mit begleitender Einnahme eines Prüfpräparats und 12/41 Patienten (29,3 %) ohne begleitende Einnahme eines Prüfpräparats ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48 (Tabelle 4-72). In Studie TNX-355.03 war die begleitende Einnahme eines Prüfpräparats nicht erlaubt. Deshalb wird diese Subgruppe für Studie TNX-355.03 nicht dargestellt.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 24 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-301) – Subgruppe: Baseline-CD4$^+$-Zellzahl

	Ibalizumab + OBR
	TMB-301 [a] n/N (%)
Baseline-CD4$^+$-Zellzahl: ≤ 200 Zellen/mm^3	8/23 (34,8)
Baseline-CD4$^+$-Zellzahl: > 200 Zellen/mm^3	6/10 (60,0)

[a] Zwei Patienten hatten fehlende Werte für die Baseline-CD4$^+$-Zellzahl.

CD4: Cluster of Differentiation 4; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: optimierte Basistherapie

In der Studie TMB-301 erreichten 8/23 Patienten (34,8 %) mit einer Baseline-CD4$^+$-Zellzahl von ≤ 200 Zellen/mm^3 und 6/10 Patienten (60,0 %) mit einer Baseline-CD4$^+$-Zellzahl von > 200 Zellen/mm^3 ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 24 (Tabelle 4-73).

Tabelle 4-74: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-311) – Subgruppe: Baseline-CD4$^+$-Zellzahl

	Ibalizumab + OBR	
	TMB-311 Kohorte 1[a] (TMB-301) **n/N (%)**	**TMB-311 Kohorte 2** **n/N (%)**
Baseline-CD4$^+$-Zellzahl: ≤ 200 Zellen/mm^3	9/18 (50,0)	4/27 (14,8)
Baseline-CD4$^+$-Zellzahl: > 200 Zellen/mm^3	5/6 (83,3%)	2/5 (40,0)

[a] Ein Patient hatte fehlende Werte für die Baseline-CD4$^+$-Zellzahl.

HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; ml: Milliliter; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: Optimierte Basistherapie; RNA: Ribonukleinsäure

Studie TMB-311 Kohorte 1 schließt Patienten ein, die bis Woche 24 im Rahmen der Studie TMB-301 mit Ibalizumab behandelt wurden. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 waren zuvor nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.

In der Kohorte 1 der Studie TMB-311 (ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossene Patienten) erreichten 9/18 Patienten (50,0 %) mit einer Baseline-CD4$^+$-Zellzahl von ≤ 200 Zellen/mm^3 und 5/6 Patienten (83,3 %) mit einer Baseline-CD4$^+$-Zellzahl von > 200 Zellen/mm^3 ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48. In der Kohorte 2 der Studie TMB-311 erreichten 4/27 Patienten (14,8 %) mit einer Baseline-CD4$^+$-Zellzahl von ≤ 200 Zellen/mm^3 und 2/5 Patienten (40,0 %) mit einer Baseline-CD4+-Zellzahl von > 200 Zellen/mm^3 ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48 (Tabelle 4-74).

Nachfolgend ist die Subgruppenanalyse für die Subgruppe Baseline-CD4$^+$-Zellzahl des Endpunkts virologisches Ansprechen nach 48 Wochen Behandlung als kombinierte Daten der Studien TMB-301 und TMB-311 im Vergleich zur Studie TNX-355.03 dargestellt:

Tabelle 4-75: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen (Studien TMB-301 und TMB-311) – Subgruppe: Baseline-CD4$^+$-Zellzahl

	Ibalizumab + OBR	**Placebo + OBR**
	TMB-301 / TMB-311[a] **n/N (%)**	**TNX-355.03** **n/N (%)**
Baseline-CD4$^+$-Zellzahl: ≤ 200 Zellen/mm^3	13/50 (26,0)	0/10 (0,0)
Baseline-CD4$^+$-Zellzahl: > 200 Zellen/mm^3	7/15 (47,0)	0/10 (0,0)

[a] Zwei Patienten hatten fehlende Werte für die Baseline-CD4$^+$-Zellzahl.

CD4: Cluster of Differentiation 4; mm: Millimeter; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: optimierte Basistherapie

	Ibalizumab + OBR	**Placebo + OBR**
	TMB-301 / TMB-311[a] **n/N (%)**	**TNX-355.03** **n/N (%)**
Studie TMB-301 schließt Patienten bis Woche 24 ein, danach werden diese in Studie TMB-311 Kohorte 1 weiterverfolgt. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 sind noch nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.		

In den Studien TMB-301 und TMB-311 erreichten 13/50 Patienten (26,0 %) mit einer Baseline-$CD4^+$-Zellzahl von ≤ 200 Zellen/mm^3 und 7/15 Patienten (47,0 %) mit einer Baseline-$CD4^+$-Zellzahl von > 200 Zellen/mm^3 ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48, während in Studie TNX-355.03 kein Patient ein virologisches Ansprechen zu Woche 48 erreichte (Tabelle 4-75).

Tabelle 4-76: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 24 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-301) – Subgruppe: Baseline-Viruslast

	Ibalizumab + OBR
	TMB-301 **n/N (%)**
Baseline-Viruslast: < 10.000 Kopien/ml	4/10 (40,0)
Baseline-Viruslast: 10.000 – 70.000 Kopien/ml	9/13 (69,2)
Baseline-Viruslast: > 70.000 Kopien/ml	2/12 (16,7)
n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: optimierte Basistherapie	

In der Studie TMB-301 erreichten 4/10 Patienten (40,0 %) mit einer Baseline-Viruslast von < 10.000 Kopien/ml, 9/13 Patienten (69,2 %) mit einer Baseline-Viruslast von 10.000 – 70.000 Kopien/ml und 2/12 Patienten (16,7 %) mit einer Baseline-Viruslast von > 70.000 Kopien/ml ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 24 (Tabelle 4-76).

Tabelle 4-77: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen (Studie TMB-311) – Subgruppe: Baseline-Viruslast

	Ibalizumab + OBR	
	TMB-311 Kohorte 1 (TMB-301) **n/N (%)**	**TMB-311 Kohorte 2** **n/N (%)**
Baseline-Viruslast: < 10.000 Kopien/ml	4/8 (50,0)	3/7 (42,9)
Baseline-Viruslast: 10.000 – 70.000 Kopien/ml	8/9 (88,9)	2/14 (14,3)
Baseline-Viruslast: > 70.000 Kopien/ml	3/8 (37,5)	1/11 (9,1)
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; ml: Milliliter; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: Optimierte Basistherapie; RNA: Ribonukleinsäure Studie TMB-311 Kohorte 1 schließt Patienten ein, die bis Woche 24 im Rahmen der Studie TMB-301 mit Ibalizumab behandelt wurden. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 waren zuvor nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.		

In der Kohorte 1 der Studie TMB-311 (ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossene Patienten) erreichten 4/8 Patienten (50,0 %) mit einer Baseline-Viruslast von < 10.000 Kopien/ml, 8/9 Patienten (88,9 %) mit einer Baseline-Viruslast von 10.000 – 70.000 Kopien/ml und 3/8 Patienten (37,5 %) mit einer Baseline-Viruslast von > 70.000 Kopien/ml ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48. In der Kohorte 2 der Studie TMB-311 erreichten 3/7 Patienten (42,9 %) mit einer Baseline-Viruslast von < 10.000 Kopien/ml, 2/14 Patienten (14,3 %) mit einer Baseline-Viruslast von 10.000 – 70.000 Kopien/ml und 1/11 Patienten (9,1 %) mit einer Baseline-Viruslast von > 70.000 Kopien/ml ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48 (Tabelle 4-77).

Nachfolgend ist die Subgruppenanalyse für die Subgruppe Baseline-Viruslast des Endpunkts virologisches Ansprechen nach 48 Wochen Behandlung als kombinierte Daten der Studien TMB-301 und TMB-311 im Vergleich zur Studie TNX-355.03 dargestellt:

Tabelle 4-78: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, OSS ≤ 2) zu Woche 48 aus weiteren Untersuchungen: Baseline-Viruslast (Kopien/ml)

	Ibalizumab + OBR	**Placebo + OBR**
	TMB-301 / TMB-311 n/N (%)	**TNX-355.03 n/N (%)**
Baseline-Viruslast: < 10.000 Kopien/ml	7/17 (41,2)	0/1 (0,0)
Baseline-Viruslast: 10.000 – 70.000 Kopien/ml	10/27 (37,0)	0/11 (0,0)
Baseline-Viruslast: > 70.000 Kopien/ml	4/23 (17,4)	0/8 (0,0)
ml: Milliliter; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: optimierte Basistherapie Studie TMB-301 schließt Patienten bis Woche 24 ein, danach werden diese in Studie TMB-311 Kohorte 1 weiterverfolgt. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 sind noch nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.		

In den Studien TMB-301 und TMB-311 erreichten 7/17 Patienten (41,2 %) mit einer Baseline-Viruslast von < 10.000 Kopien/ml, 10/27 Patienten (37,0 %) mit einer Baseline-Viruslast von 10.000 – 70.000 Kopien/ml und 4/23 Patienten (17,4 %) mit einer Baseline-Viruslast von > 70.000 Kopien/ml ein virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48, während in Studie TNX-355.03 kein Patient ein virologisches Ansprechen zu Woche 48 erreichte (Tabelle 4-78).

4.3.2.3.3.3.2 Subgruppenanalysen: Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Sicherheitsendpunkte für die Studien TMB-301, TMB-311 und TNX-355.03 deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-79: Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit OSS ≤ 2 – Subgruppe: Alter

Endpunkt	**Ibalizumab + OBR**			**Placebo + OBR**
	TMB-301	**TMB-311**		**TNX-355.03 n (%)**
	Alle Patienten n (%)	**Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W n (%)**	**Kohorte 2 800 mg Q2W n (%)**	
Alter < 50 Jahre				
Anzahl der Patienten in der Gruppe	N=11	N=4	N=8	N=13
Jedwedes therapiebedingte UE	11 (100,0%)	4 (100,0%)	7 (87,5%)	12 (92,3%)
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)[a]	2 (18,2%)	2 (50,0%)	4 (50,0%)	2 (15,4%)

Endpunkt	Ibalizumab + OBR			Placebo + OBR
	TMB-301	TMB-311		TNX-355.03 n (%)
	Alle Patienten n (%)	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W n (%)	Kohorte 2 800 mg Q2W n (%)	
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4[b]	2 (18,2%)	1 (25,0%)	4 (50,0%)	6 (46,2%)
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	1 (9,1%)	0 (0%)	2 (25,0%)	0 (0%)
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	1 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,7%)
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	0 (0%)	0 (0%)	2 (25,0%)	3 (23,1%)
Alter > 50 Jahre				
Anzahl der Patienten in der Gruppe	N=24	N=21	N=24	N=7
Jedwedes therapiebedingte UE	17 (70,8%)	21 (100,0%)	24 (100,0%)	7 (100,0%)
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)[a]	5 (20,8%)	6 (28,6%)	5 (20,8%)	2 (28,6%)
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4[b]	6 (25,0%)	7 (33,3%)	4 (16,7%)	1 (14,3%)
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	2 (8,3%)	2 (9,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	2 (8,3%)	0 (0%)	2 (8,3%)	0 (0%)
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	2 (8,3%)	2 (9,5%)	3 (12,5%)	1 (14,3%)

AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome); CDC: Centers for Disease Control and Prevention; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: optimierte Basistherapie; Q2W: alle 2 Wochen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.
[a] Ausschließlich Tod.
[b] Schweregrad=Grad 3 oder 4 (schwer oder potentiell lebensbedrohlich).

Studie TMB-301 schließt Patienten bis Woche 24 ein, danach werden diese in Studie TMB-311 Kohorte 1 weiterverfolgt. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 sind noch nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.

Tabelle 4-80: Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit OSS ≤ 2 – Subgruppe: Geschlecht

Endpunkt	Ibalizumab + OBR			Placebo + OBR
	TMB-301	TMB-311		TNX-355.03 n (%)
	Alle Patienten n (%)	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W n (%)	Kohort 2 800 mg Q2W n (%)	
Geschlecht: männlich				
Anzahl der Patienten in der Gruppe	N=30	N=22	N=28	N=18
Jedwedes therapiebedingte UE	23 (76,7%)	22 (100,0%)	27 (96,4%)	17 (94,4%)
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)[a]	6 (20,0%)	8 (36,4%)	7 (25,0%)	3 (16,7%)
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4[b]	7 (23,3%)	8 (36,4%)	7 (25,0%)	6 (33,3%)
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	2 (6,7%)	2 (9,1%)	2 (7,1%)	0 (0%)
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	2 (6,7%)	0 (0%)	2 (7,1%)	1 (5,6%)
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	2 (6,7%)	2 (9,1%)	4 (14,3%)	3 (16,7%)
Geschlecht: weiblich				
Anzahl der Patienten in der Gruppe	N=5	N=3	N=4	N=2
Jedwedes therapiebedingte UE	5 (100,0%)	3 (100,0%)	4 (100,0%)	2 (100,0%)
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)[a]	1 (20,0%)	0 (0%)	2 (50,0%)	1 (50,0%)
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4[b]	1 (20,0%)	0 (0%)	1 (25,0%)	1 (50,0%)
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	1 (20,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	1 (20,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte	0 (0%)	0 (0%)	1 (25,0%)	1 (50,0%)

Endpunkt	Ibalizumab + OBR			Placebo + OBR
	TMB-301	TMB-311		TNX-355.03 n (%)
	Alle Patienten n (%)	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W n (%)	Kohort 2 800 mg Q2W n (%)	
UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen))				

AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome); CDC: Centers for Disease Control and Prevention; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: optimierte Basistherapie; Q2W: alle 2 Wochen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.
[a] Ausschließlich Tod.
[b] Schweregrad=Grad 3 oder 4 (schwer oder potentiell lebensbedrohlich).

Studie TMB-301 schließt Patienten bis Woche 24 ein, danach werden diese in Studie TMB-311 Kohorte 1 weiterverfolgt. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 sind noch nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.

Tabelle 4-81: Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit OSS ≤ 2 – Subgruppe: Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats

Endpunkt	Ibalizumab + OBR		
	TMB-301	TMB-311	
	Alle Patienten n (%)	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W n (%)	Kohorte 2 800 mg Q2W n (%)
Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats: Ja			
Anzahl der Patienten in der Gruppe	N=18	N=14	N=8
Jedwedes therapiebedingte UE	15 (83,3%)	14 (100,0%)	8 (100,0%)
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)[a]	5 (27,8%)	6 (42,9%)	3 (37,5%)
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4[b]	6 (33,3%)	6 (42,9%)	3 (37,5%)
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	3 (16,7%)	2 (14,3%)	1 (12,5%)
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	3 (16,7%)	0 (0%)	1 (12,5%)
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	1 (5,6%)	1 (7,1%)	3 (37,5%)

Endpunkt	Ibalizumab + OBR		
	TMB-301	TMB-311	
	Alle Patienten n (%)	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W n (%)	Kohorte 2 800 mg Q2W n (%)
Begleitende Einnahme eines Prüfpräparats: Nein			
Anzahl der Patienten in der Gruppe	N=17	N=11	N=24
Jedwedes therapiebedingte UE	13 (76,5%)	11 (100,0%)	23 (95,8%)
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)[a]	2 (11,8%)	2 (18,2%)	6 (25,0%)
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4[b]	2 (11,8%)	2 (18,2%)	5 (20,8%)
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,2%)
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,2%)
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	1 (5,9%)	1 (9,1%)	2 (8,3%)

AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome); CDC: Centers for Disease Control and Prevention; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: optimierte Basistherapie; Q2W: alle 2 Wochen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.
[a] Ausschließlich Tod.
[b] Schweregrad=Grad 3 oder 4 (schwer oder potentiell lebensbedrohlich).

Studie TMB-301 schließt Patienten bis Woche 24 ein, danach werden diese in Studie TMB-311 Kohorte 1 weiterverfolgt. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 sind noch nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.

In Studie TNX-355.03 war die begleitende Einnahme eines Prüfpräparats nicht erlaubt. Deshalb wird diese Subgruppe für Studie TNX-355.03 nicht dargestellt.

Tabelle 4-82: Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit OSS ≤ 2 – Subgruppe: Baseline-CD4$^+$-Zellzahl

Endpunkt	Ibalizumab + OBR			Placebo + OBR
	TMB-301	TMB-311		TNX-355.03 n (%)
	Alle Patienten[a] n (%)	Kohorte 1[b] TMB-301 800 mg Q2W n (%)	Kohorte 2 800 mg Q2W n (%)	
Baseline-CD4$^+$-Zellzahl: ≤ 200 Zellen/mm^3				
Anzahl der Patienten in der Gruppe	N=23	N=18	N=27	N=10
Jedwedes therapiebedingte UE	18 (78,3%)	18 (100,0%)	26 (96,3%)	9 (90,0%)
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)[c]	6 (26,1%)	7 (38,9%)	9 (33,3%)	1 (10,0%)
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4[d]	7 (30,4%)	8 (44,4%)	7 (25,9%)	3 (30,0%)
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	2 (8,7%)	2 (11,1%)	2 (7,4%)	0 (0%)
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	2 (8,7%)	0 (0%)	2 (7,4%)	0 (0%)
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	2 (8,7%)	2 (11,1%)	5 (18,5%)	2 (20,0%)
Baseline-CD4$^+$-Zellzahl: > 200 Zellen/mm^3				
Anzahl der Patienten in der Gruppe	N=23	N=18	N=27	N=10
Jedwedes therapiebedingte UE	8 (80,0%)	6 (100,0%)	5 (100,0%)	10 (100,0%)
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)[c]	0 (0%)	1 (16,7%)	0 (0%)	3 (30,0%)
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4[d]	0 (0%)	0 (0%)	1 (20,0%)	4 (40,0%)
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10,0%)
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (20,0%)

Endpunkt	Ibalizumab + OBR			Placebo + OBR
	TMB-301	TMB-311		TNX-355.03 n (%)
	Alle Patienten[a] n (%)	Kohorte 1[b] TMB-301 800 mg Q2W n (%)	Kohorte 2 800 mg Q2W n (%)	
AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome); CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; mm: Millimeter; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: optimierte Basistherapie; Q2W: alle 2 Wochen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis. [a] Ein Patient hatte einen fehlenden Wert für die Baseline-$CD4^+$-Zellzahl. [b] Ein Patient hatte einen fehlenden Wert für die Baseline-$CD4^+$-Zellzahl. [c] Ausschließlich Tod. [d] Schweregrad=Grad 3 oder 4 (schwer oder potentiell lebensbedrohlich). Studie TMB-301 schließt Patienten bis Woche 24 ein, danach werden diese in Studie TMB-311 Kohorte 1 weiterverfolgt. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 sind noch nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.				

Tabelle 4-83: Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit OSS ≤ 2 – Subgruppe: Baseline-Viruslast (Kopien/ml)

Endpunkt	Ibalizumab + OBR			Placebo + OBR
	TMB-301	TMB-311		TNX-355.03 n (%)
	Alle Patienten n (%)	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W n (%)	Kohorte 2 800 mg Q2W n (%)	
Baseline-Viruslast: < 10.000 Kopien/ml				
Anzahl der Patienten in der Gruppe	N=10	N=8	N=7	N=1
Jedwedes therapiebedingte UE	6 (60,0%)	8 (100,0%)	6 (85,7%)	1 (100,0%)
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)[a]	2 (20,0%)	3 (37,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4[b]	2 (20,0%)	2 (25,0%)	1 (14,3%)	0 (0%)
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	1 (10,0%)	1 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	1 (10,0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100,0%)
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	0 (0%)	1 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)

Endpunkt	Ibalizumab + OBR			Placebo + OBR
	TMB-301	TMB-311		TNX-355.03 n (%)
	Alle Patienten n (%)	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W n (%)	Kohorte 2 800 mg Q2W n (%)	
Baseline-Viruslast: 10.000 Kopien/ml – 70.000 Kopien/ml				
Anzahl der Patienten in der Gruppe	N=13	N=9	N=14	N=11
Jedwedes therapiebedingte UE	11 (84,1%)	9 (100,0%)	14 (100,0%)	10 (90,9%)
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)[a]	0 (0%)	2 (22,2%)	3 (21,4%)	2 (18,2%)
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4[b]	0 (0%)	1 (11,1%)	3 (21,4%)	4 (36,4%)
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	0 (0%)	1 (11,1%)	1 (7,1%)	0 (0%)
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	1 (7,7%)	0 (0%)	3 (21,4%)	3 (27,3%)
Baseline-Viruslast: > 70.000 Kopien/ml				
Anzahl der Patienten in der Gruppe	N=12	N=8	N=11	N=8
Jedwedes therapiebedingte UE	11 (91,6%)	8 (100,0%)	11 (100,0%)	8 (100,0%)
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)[a]	5 (41,7%)	3 (37,5%)	6 (54,5%)	2 (25,0%)
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4[b]	6 (50,0%)	4 (50,0%)	4 (36,4%)	3 (37,5%)
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	2 (16,7%)	0 (0%)	1 (9,1%)	0 (0%)
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	2 (16,7%)	0 (0%)	2 (18,2%)	1 (12,5%)
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	1 (8,3%)	1 (12,5%)	2 (18,2%)	1 (12,5%)

AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome); CDC: Centers for Disease Control and Prevention; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; ml: Milliliter; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten; OBR: optimierte Basistherapie; Q2W: alle 2 Wochen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Endpunkt	Ibalizumab + OBR			Placebo + OBR
	TMB-301	TMB-311		TNX-355.03 n (%)
	Alle Patienten n (%)	Kohorte 1 TMB-301 800 mg Q2W n (%)	Kohorte 2 800 mg Q2W n (%)	
[a] Ausschließlich Tod. [b] Schweregrad=Grad 3 oder 4 (schwer oder potentiell lebensbedrohlich). Studie TMB-301 schließt Patienten bis Woche 24 ein, danach werden diese in Studie TMB-311 Kohorte 1 weiterverfolgt. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 sind noch nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.				

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).

TMB-301

1. ClinicalTrials.gov 2020. *A Phase 3, Single Arm, 24-Week, Multicenter Study of Ibalizumab Plus an Optimized Background Regimen (OBR) in Treatment-Experienced Patients Infected With Multi-Drug Resistant HIV-1*: *NCT02475629 / TMB-301*. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475629, Accessed on: 01.07.2020.
2. Emu B., Fessel J., Schrader S., Kumar P., Richmond G., Win S., Weinheimer S., Marsolais C. und Lewis, S. 2018. *Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1*. The New England journal of medicine 379 (7), S. 645–654.
3. Emu B., Fessel W. J., Schrader S., Kumar P. N., Richmond G., Win S., Weinheimer S., Marsolais C. und Lewis, Stanley 2017. *Forty-eight-Week Safety and Efficacy On-Treatment Analysis of Ibalizumab in Patients with Multi-Drug Resistant HIV-1*. Open Forum Infectious Diseases 4 (Suppl 1), S. S38-9.
4. TaiMed Biologics Inc. 2018. *Clinical Study Report TMB-301. Data on file*.
5. WHO ICTRP 2020. *A Phase 3, Single Arm, 24-Week, Multicenter Study of Ibalizumab Plus an Optimized Background Regimen (OBR) in Treatment-Experienced Patients Infected With Multi-Drug Resistant HIV-1*: *NCT02475629 / TMB-301*. Available from: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475629, Accessed on: 01.07.2020.

TMB-311

6. ClinicalTrials.gov 2018. *A Phase 3, Multicenter, Expanded Access Study of Ibalizumab Plus an Optimized Background Regimen (OBR) in Treatment-Experienced Patients Infected With Multi-Drug Resistant (MDR) HIV-1*: *NCT02707861 / TMB-311*. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02707861, Accessed on: 01.07.2020.
7. Emu B., Dejesus E., Berhe M., Leider J., Creticos C., Weinheimer S. und Cohen, Zvi 2019. *661. Ibalizumab Efficacy and Safety Through 48 Weeks of Treatment: Results of an*

Expanded Access Protocol (TMB-311). Open Forum Infectious Diseases 6 (Suppl 2), S. S303.
8. Emu B., Fessel W. J., Schrader S., Kumar P. N., Richmond G., Win S., Weinheimer S., Marsolais C. und Lewis, Stanley 2017. *Forty-eight-Week Safety and Efficacy On-Treatment Analysis of Ibalizumab in Patients with Multi-Drug Resistant HIV-1.* Open Forum Infectious Diseases 4 (Suppl 1), S. S38-9.
9. Moyle G., Perno C. F., Emu B., Weinheimer S. und Cohen, Zwi 2019. *PE13/16 Long-term efficacy, safety and durability of ibalizumab in expanded access study.* HIV medicine 20 (Supplement 9), S. 169.
10. TaiMed Biologics Inc. 2019. *Clinical Study Report TMB-311. Data on file.*
11. WHO ICTRP 2018. *A Phase 3, Multicenter, Expanded Access Study of Ibalizumab Plus an Optimized Background Regimen (OBR) in Treatment-Experienced Patients Infected With Multi-Drug Resistant (MDR) HIV-1*: *NCT02707861 / TMB-311*. Available from: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02707861, Accessed on: 01.07.2020.

TNX-355.03

12. ClinicalTrials.gov 2005. *A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Three-Arm Study of the Anti-CD4 Monoclonal Antibody TNX-355 With Optimized Background Therapy in Treatment-Experienced Subjects Infected With HIV-1*: *NCT00089700 / TNX-355.03*. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00089700, Accesed on: 01.07.2020.
13. TaiMed Biologics Inc. 2009. *Clinical Study Report TNX-355.03. Data on file.*
14. WHO ICTRP 2015. *A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Three-Arm Study of the Anti-CD4 Monoclonal Antibody TNX-355 With Optimized Background Therapy in Treatment- Experienced Subjects Infected With HIV-1*: *NCT00089700 / TNX-355.03*. Available from: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00089700, Accessed on: 01.07.2020.

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.

Ibalizumab (Trogarzo®) ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen es sonst nicht möglich ist, ein suppressives antivirales Regime zu konstruieren (EMA 2020).

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ibalizumab im Anwendungsgebiet, stehen die Zulassungsstudien TMB-301 und TMB-311 zur Verfügung. Als Vergleichsarm dient der Placebo-Arm der Studie TNX-355.03. Die Studien TMB-301 und TMB-311 wurden mittels TREND-Statement auf ihre Planungs-, Implementierungs- und Evaluierungsqualität überprüft, die Studie TNX-355.03 mittels des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E). Im Allgemeinen kann ein hohes Verzerrungspotential für nicht-kontrollierte oder nicht-vergleichende Studien angenommen (Higgins und Green 2008; IQWiG 2017). Deshalb wird auf die Bewertung des Verzerrungspotentials für die Studien TMB-301 und TMB-311 verzichtet. Da aus Studie TNX-355.03 nur der Placebo-Arm zum Vergleich herangezogen wurde, kann auch hier von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Studienqualität

Um das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens zu bestimmen, wurden die entsprechenden Dokumente der Studien TMB-301, TMB-311 und TNX-355.03 (Studienprotokoll, statistischer Analyseplan, Studienbericht, Publikation) verwendet und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt.

Die Studie TMB-301 ist eine einarmige, multizentrische Phase-3-Studie zur Untersuchung der antiviralen Aktivität, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit eines intravenösen Ibalizumab-Dosierungsschemas bei behandlungserfahrenen Patienten, die mit multiresistenter HIV-1 infiziert sind. Bei der Studie TMB-311 handelt es sich um eine multizentrische Phase-3-Studie mit erweitertem Zugang, die durchgeführt wird, um Patienten, die derzeit mit Ibalizumab behandelt werden (Kohorte 1), weiterhin Ibalizumab zur Verfügung zu stellen, um qualifizierten MDR-HIV-1-infizierten Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten Zugang zu Ibalizumab zu verschaffen (Kohorte 2) und um die Sicherheit und Verträglichkeit von Ibalizumab bei HIV-positiven Patienten mit MDR-HIV-Infektion weiter nachzuweisen.

Die betrachteten Patienten haben einen OSS-Status von ≤ 2. Nach den geltenden nationalen und internationalen Leitlinien sollte eine aktive antiretrovirale Therapie mindestens zwei und vorzugsweise drei aktive Medikamente umfassen (BHIVA 2016; Saag et al. 2018; DAIG 2019; EACS 2019). Daher werden Patienten mit einer OSS von ≤ 2 als empfänglich für maximal zwei aktive antiretrovirale Medikamente angesehen, weshalb es für diese Patienten nicht möglich ist, ein suppressives antivirales Regime ohne Ibalizumab zu konstruieren. Deshalb ist es ethisch inakzeptabel, eine langfristige, kontrollierte Studie in der vorgestellten Last-Line-Situation durchzuführen.

Da die Zulassungsstudien von Ibalizumab ohne Vergleichsarm durchgeführt wurden, entsprechen die Evidenzlevel IV gemäß der AM-NutzenV (BMJV 2019). Die zusammenfassende Beurteilung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene ist nicht notwendig, da es sich um nicht-randomisierte Studien ohne Kontrollarm handelt.

Es gibt in den Studiendokumenten keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, alle Analysen wurden prospektiv im SAP der Studien TMB-301 und TMB-311 zur Datenauswertung definiert. Für die Studien TMB-301 und TMB-311 gelten alle Kriterien, die

erfüllt sein müssen, um die Qualität nicht-vergleichender Studien zu beurteilen: den konsekutiven Patienteneinschluss, a priori definierte Studienziele, a priori definierte adäquate statistische Analysen zur Beurteilung von Endpunkten, ein konsistentes Behandlungsschema und feste Studienbesuche. Es gibt auch keine anderen Aspekte, die die Ergebnisse potenziell verzerren könnten. Somit liegen zwei hochwertige Studien des Evidenzlevels IV ohne Kontrollarm mit hoher Ergebnissicherheit vor.

Der nicht-adjustierte indirekte Vergleich der Studienpopulationen der TMB-301- und TMB-311-Studien wurde gegen eine speziell für diesen Zweck in der TNX-355.03-Studie ausgewählte Patientenpopulation durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden Patienten mit einem OSS von ≤ 2 aus dem Placebo (+ OBR)-Arm ausgewählt.

Patienten mit einer OSS von ≤ 2 aus der Studie TNX-355.03 waren grundsätzlich vergleichbar mit den Studien TMB-301 and TMB-311 in Bezug auf das mediane Alter (TMB-301/TMB-311 vs. TNX-355.03: 53,0 Jahre bis 54,0 Jahre vs. 45,5 Jahre). Außerdem war der Anteil männlicher Patienten vergleichbar hoch (TMB-301/TMB-311 vs. TNX-355.03: 85,0 % bis 87,5 % vs. 90,0 %). Alle Studien schlossen Patienten ein, die mit HIV-1 infiziert waren. Durch die Auswahl der Patienten für die Zielpopulation mit einer OSS ≤ 2, wird ein ausreichend ähnlicher Resistenzstatus zwischen den Studien sichergestellt.

Insgesamt können die Patientenpopulationen der Studien TMB-301, TMB-311 und TNX-355.03 als vergleichbar angesehen werden, da keine grundlegenden Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen der drei Studien beobachtet wurden.

Validität der Endpunkte

Alle Endpunkte, die zur Beschreibung der Wirksamkeit und Sicherheit in der Nutzenbewertung von Ibalizumab dargestellt werden, sind patientenrelevant.

Evidenzlevel

Obwohl die Studien TMB-301 und TMB-311 dem Evidenzlevel IV nach der G-BA-Verfahrensordnung entsprechen, stellen sie die beste verfügbare Evidenz für erwachsene Patienten dar, die mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion infiziert sind und für die es sonst nicht möglich ist, ein suppressives antivirales Regime zu konstruieren (G-BA 2020). Darüber hinaus konnten keine auswertungsrelevanten Studien identifiziert werden.

Schlussfolgerung

Die eingeschlossenen Studien TMB-301 and TMB-311 sind nicht-randomisierte Studien ohne Kontrollarm. Bei beiden Studien handelt es sich um methodisch hochwertige Zulassungsstudien, für die keine anderen Verzerrungsaspekte vorliegen. Trotz der mit dem Studiendesign verbundenen Einschränkungen kann die Ergebnissicherheit als hoch eingestuft werden. Diesen Studien wird eine Patientenpopulation gegenübergestellt, die speziell für diesen Zweck aus dem Placebo-Arm der TNX-355.03-Studie ausgewählt wurde. Aufgrund der homogenen Verteilung der demographischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Studienpopulationen ist eine kausale Rückverfolgbarkeit eines Effekts auf die verschiedenen Behandlungen möglich. Da ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Natur aus weniger ergebnissicher

ist als die zugrundeliegenden klinischen Studien, kann aus dieser Evidenz ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Ibalizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann, beruht auf einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich der Phase-III-Studie TMB-301 und der LTE-Studie TMB-311 für Ibalizumab + OBR wie auch der Phase II Studie TNX-355.03 für die Vergleichstherapie Placebo + OBR. Aus den drei Studien werden Patienten mit einem OSS ≤ 2 extrahiert, um das Anwendungsgebiet von Ibalizumab abzubilden. Die Extraktion von Patienten mit einem OSS von ≤ 2 gewährleistet auch einen hinreichend ähnlichen Resistenzstatus der Krankheit in allen Studien. Da Placebo in der Studie TNX-355.03 in Kombination mit einem patientenspezifisch opti-

mierten Hintergrundregime (OBR) verabreicht wurde, ist dies geeignet, die vom G-BA festgelegte zVT, eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, in Übereinstimmung mit dem deutschen Versorgungskontext widerzuspiegeln.

Die folgenden Endpunkte waren für den nicht-adjustierten Vergleich verfügbar (Tabelle 4-84):

- Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48
- Sicherheit und Verträglichkeit

Tabelle 4-84: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	**TMB-301/311 vs. TNX-355.03 (Ibalizumab + OBR vs. Placebo + OBR)**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität (nach 48 Wochen der Behandlung)		
Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48	Ergebnisse: 31,3 % vs. 0,0 % RR [95% KI]: 13,28 [0,84; 209,99], p-Wert = 0,07 OR [95% KI]: 18,96 [1,09; 328,25], p-Wert = 0,04 RD [95% KI]: 0,31 [0,19; 0,44], p-Wert < 0,00001 POR [95% KI]: 5,43 [1,70; 17,33], p-Wert = 0,004 Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren): Ergebnisse: 31,3 % vs. 0,0 % RR [95% KI]: 16,88 [1,07, 266,47], p-Wert = 0,04 OR [95% KI]: 27,56 [1,58; 481,53], p-Wert = 0,02 RD [95% KI]: 0,40 [0,25; 0,55], p-Wert < 0,00001 POR [95% KI]: 6,90 [2,21; 21,58], p-Wert = 0,009	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Sicherheit und Verträglichkeit (bis zum letzten beobachteten Ereignis)		
Jedwedes therapiebedingte UE	Ergebnisse: 98,5 % vs. 95,0 % RR [95% KI]: 1,04 [0,93; 1,15], p-Wert = 0,50 OR [95% KI]: 3,47 [0,21; 58,18], p-Wert = 0,39 RD [95% KI]: 0,04 [−0,06; 0,13], p-Wert = 0,49 Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren): Ergebnisse: 98,0 % vs. 95,0 % RR [95% KI]: 1,03 [0,93; 1,15], p-Wert = 0,57 OR [95% KI]: 2,58 [0,15; 43,35], p-Wert = 0,51 RD [95% KI]: 0,03 [−0,07; 0,13], p-Wert = 0,57]	Kein Zusatznutzen / Schaden nachgewiesen

Endpunkt	**TMB-301/311 vs. TNX-355.03 (Ibalizumab + OBR vs. Placebo + OBR)**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE)[a]	Ergebnisse: 32,8 % vs. 20,0 % RR [95% KI]: 1,64 [0,64; 4,21], p-Wert = 0,30 OR [95% KI]: 1,96 [0,58; 6,55], p-Wert = 0,28 RD [95% KI]: 0,13 [−0,08; 0,34], p-Wert = 0,23 Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren): Ergebnisse: 26,0 % vs. 20,0 % RR [95% KI]: 1,30 [0,48; 3,51], p-Wert = 0,60 OR [95% KI]: 1,41 [0,40; 4,98], p-Wert = 0,60 RD [95% KI]: 0,06 [−0,15; 0,27], p-Wert = 0,58	Kein Zusatznutzen / Schaden nachgewiesen
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4[b]	Ergebnisse: 29,9 % vs. 35,0 % RR [95% KI]: 0,85 [0,42; 1,72], p-Wert = 0,66 OR [95% KI]: 0,79 [0,27; 2,28], p-Wert = 0,66 RD [95% KI]: −0,05 [−0,29; 0,18], p-Wert = 0,67 Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren): Ergebnisse: 24,0 % vs. 35,0 % RR [95% KI]: 0,69 [0,32; 1,49], p-Wert = 0,34 OR [95% KI]: 0,59 [0,19; 1,81], p-Wert = 0,35 RD [95% KI]: −0,11 [−0,35; 0,13], p-Wert = 0,37	Kein Zusatznutzen / Schaden nachgewiesen
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	Ergebnisse: 10,4 % vs. 0,0 % RR [95% KI]: 4,63 [0,28; 77,76], p-Wert = 0,29 OR [95% KI]: 5,08 [0,28; 92,95], p-Wert = 0,27 RD [95% KI]: 0,10 [0,01; 0,20], p-Wert = 0,04 POR [95% KI]: 4,04 [0,65; 25,06], p-Wert = 0,13 Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren): Ergebnisse: 10,0 % vs. 0,0 % RR [95% KI]: 4,53 [0,26; 78,31], p-Wert = 0,30 OR [95% KI]: 4,96 [0,26; 93,90], p-Wert = 0,29 RD [95% KI]: 0,10 [−0,01; 0,21], p-Wert = 0,07 POR [95% KI]: 4,42 [0,60; 32,63], p-Wert = 0,15	Kein Zusatznutzen / Schaden nachgewiesen
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	Ergebnisse: 7,5 % vs. 10,0 % RR [95% KI]: 0,75 [0,16; 3,56], p-Wert = 0,71 OR [95% KI]: 0,73 [0,13; 4,06], p-Wert = 0,72 RD [95% KI]: −0,03 [−0,17; 0,12], p-Wert = 0,73 Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren): Ergebnisse: 10,0 % vs. 10,0 % RR [95% KI]: 1,00 [0,21; 4,74], p-Wert = 1,00 OR [95% KI]: 1,00 [0,18; 5,63], p-Wert = 1,00 RD [95% KI]: −0,00 [−0,16; 0,16], p-Wert = 1,00	Kein Zusatznutzen / Schaden nachgewiesen

Endpunkt	**TMB-301/311 vs. TNX-355.03 (Ibalizumab + OBR vs. Placebo + OBR)**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem CDC Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	Ergebnisse: 13,4 % vs. 20,0 % RR [95% KI]: 0,67 [0,23; 1,95], p-Wert = 0,46 OR [95% KI]: 0,62 [0,17; 2,28], p-Wert = 0,47 RD [95% KI]: −0,07 [−0,26; 0,13], p-Wert = 0,51 Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren): Ergebnisse: 10,0 % vs. 20,0 % RR [95% KI]: 0,50 [0,15; 1,67], p-Wert = 0,26 OR [95% KI]: 0,44 [0,11; 1,86], p-Wert = 0,27 RD [95% KI]: −0,10 [−0,29; 0,09], p-Wert = 0,31	Kein Zusatznutzen / Schaden nachgewiesen

AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome); CDC: Centers for Disease Control and Prevention; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; OBR: optimierte Basistherapie; OR: Odds Ratio; POR: Peto Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RNA: Ribonukleinsäure; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

[a] Ausschließlich Tod.

[b] Schweregrad=Grad 3 oder 4 (Schwer oder potentiell lebensbedrohlich).

Anmerkungen: Die Peto Odds Ratio wird nur dargestellt, wenn die Ereignisrate < 1 % in mindestens einem Behandlungsarm ist.

Studie TMB-301 schließt Patienten bis Woche 24 ein, danach setzten die Patienten in Kohorte 1 der Studie TMB-311 fort. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 waren zuvor nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.

Aus Studie TNX-355.03 wird der Placebo + OBR-Arm für den nicht-adjustierten historischen Vergleich verwendet.

Morbidität

Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml)

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt virologisches Ansprechen nach 48 Wochen zeigten einen deutlichen Unterschied zugunsten von Ibalizumab bei Patienten, die über 48 Wochen mit Ibalizumab + OBR behandelt wurden (Tabelle 4-84). Das relative Risiko [95% KI] von 13,28 [0,84; 209,99] deutet nach dem IQWiG-Methodenpapier auf einen dramatischen Effekt hin (IQWiG 2017). Auch das Odds Ratio [95% KI] mit einer Schätzung von 18,96 [1,09; 328,25] sowie das Peto Odds Ratio [95% KI] mit einer Schätzung von 5,43 [1,70; 17,33] zeigen einen statistisch relevanten Anstieg. Dieses Ergebnis wird durch eine Risikodifferenz [95% KI] von 0,31 [0,19; 0,44] bestätigt. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten, die für den nicht-adjustierten Vergleich aus der TNX-355.03-Studie zur Verfügung stehen, ergibt sich ein sehr großer Bereich des 95%-Konfidenzintervalls (KI), sodass die Ergebnisse nicht für alle Effektschätzungen die erforderliche statistische Signifikanz erreichten. Betrachtet man diese Ergebnisse in ihrer Gesamtheit, so konnte ein dramatischer Effekt von Ibalizumab auf das virologische Ansprechen nachgewiesen werden, sodass ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Dieses Ergebnis wurde in einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse bestätigt, in die auch Patienten einbezogen wurden, die im Rahmen ihres OBR keine Entry-Inhibitoren erhielten (siehe Tabelle 4-84) oder nur

Patienten aus der Studie TMB-301 in die Analyse einzuschließen, die in der Studie TMB-311 Kohorte 1 eingeschlossen waren (siehe Tabelle 4-46), da beide Analysen ebenfalls einen dramatischen Effekt zeigen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Insgesamt zeigen die Endpunkte zu therapiebedingten unerwünschten Ereignissen (UE) der Kategorien gesamt, schwer, schwerwiegend und derer, die zum Behandlungsabbruch führen, vergleichbare Ergebnisse. Das gleiche gilt für AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C Ereignisse). Für therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang zeigt sich ein Trend für eine höhere Rate mit Ibalizumab. Da die Effektgröße der relativen Effektmaße zwischen 4,0 und 5,10 liegt und nur für die Risikodifferenz statistisch signifikant ist, wird für diesen Endpunkt kein dramatischer Effekt gezeigt. In einer Sensitivitätsanalyse, die nur Patienten einschloss, die keine Entry-Inhibitoren als Teil der OBR erhalten haben, wurden keine signifikanten Signale bei Sicherheitsendpunkten festgestellt. Da es sich im vorliegenden Vergleich um eine Zusatz-(„Add-on"-) Therapie handelt, ist das Sicherheitsprofil von Ibalizumab ausgewogen. Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass in Bezug auf Sicherheitsendpunkte weder ein Zusatznutzen noch ein zusätzlicher Schaden nachgewiesen wurde.

Weitere Aspekte

Subgruppenanalysen

Aufgrund der kleinen Patientenzahlen sind Subgruppenanalysen nur begrenzt möglich, so dass inferenzstatistische Methoden nicht aussagekräftig wären. Deshalb werden die Subgruppenanalysen nur deskriptiv dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.3). Es werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird basierend auf den Ergebnissen des klinischen Programms als Anhaltspunkt für einen **nicht-quantifizierbaren** Zusatznutzen abgeleitet.

Obwohl wirksame Behandlungen zur Behandlung von HIV entwickelt wurden, gibt es keine Heilung für diese Krankheit. Die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) kann die Krankheit bei bis zu 55 % der HIV-1-Infizierten letztlich nicht kontrollieren (DHHS 2019). Viele Patienten, die anfänglich von der HAART profitieren, erfahren schließlich Toxizitäten der Medikamente oder entwickeln Arzneimittelresistenzen. Viele dieser Patienten haben Resistenzen entwickelt, weil die Patienten Unverträglichkeiten oder Toxizitäten aufweisen (Lalezari et al. 2006). Die betrachteten Patienten waren mit einem OSS $\leq$ 2 stark vorbehandelt und hatten nur noch wenige therapeutische Optionen, um den letztlich tödlichen Verlauf der HIV-Infektion hinauszuzögern. Daher sind für diese Patientenpopulation neue Behandlungen erforderlich, da die derzeit verfügbare Therapie nicht mehr wirksam ist.

Ibalizumab stellt einen vielversprechenden Ansatz zur Behandlung von HIV dar, indem es durch Hemmung des Eindringens in die Zellen verhindert, dass HIV die Wirtszellen infiziert. Ibalizumab bindet CD4 und hemmt die Infektion durch eine Vielzahl klinischer Isolate, einschließlich solcher, die gegen andere antiretrovirale Wirkstoffe resistent sind, und wirkt in vitro gegen verschiedene M-Gruppen-Klassen, einschließlich der Subtypen A, B, C, D, E, AE und zirkulierende rekombinante Formen. Ibalizumab ist auch gegen das Isolat der Gruppe O wirksam. Ibalizumab hat eine signifikant breite Aktivität, die weniger anfällig für zufällige Variabilität des Virus ist. Dieser einzigartige Mechanismus verringert auch die Wahrscheinlichkeit einer Kreuzresistenz gegenüber anderen Wirkstoffen (Beccari et al. 2019). Darüber hinaus zeigt Ibalizumab in mehrfacher Hinsicht eine wesentliche Verbesserung gegenüber verfügbaren Therapien. Gegenwärtig ist die einmal tägliche Verabreichung die Standarddosierungsfrequenz für oral verabreichte antiretrovirale Medikamente. Um ein einmal täglich verabreichtes pharmakokinetisches Profil zu erreichen, benötigen einige Medikamente einen Boosting-Wirkstoff, um ihren Metabolismus zu verlängern und das Dosierungsintervall zu verlängern. Diese Boosting-Wirkstoffe erhöhen die Toxizität des Behandlungsschemas und erzeugen Wechselwirkungen zwischen Medikamenten, die die Behandlung von HIV und jeder anderen Krankheit, für die der Patient möglicherweise Medikamente einnehmen muss, erschweren können (Zeldin und Petruschke 2004; Kakuda et al. 2014). Ibalizumab muss nicht verstärkt werden, um sein pharmakokinetisches Profil zu verbessern. Die langfristige Wirkung von Ibalizumab bei Langzeitpatienten hängt möglicherweise mit der langanhaltenden Pharmakokinetik (PK) zusammen, die zwischen den Dosierungsintervallen einen konstanten täglichen Schutz gegen das Virus bietet.

HIV-infizierte Patienten bevorzugen es, ihre Medikamente weniger häufig einzunehmen (Lalezari et al. 2006). Mit oder ohne pharmakokinetische Verbesserungen erfordert die HIV-Behandlung derzeit eine lebenslange tägliche Pilleneinnahme. In einer HIV-Population mit Komorbiditäten, Arzneimittelinteraktionen und Polypharmazie ist Ibalizumab sowohl bei Männern als auch bei Frauen leichter anzuwenden. Daher tragen langwirksame Wirkstoffe wie Ibalizumab der Notwendigkeit einer verbesserten Adhärenz Rechnung, indem sie die Anzahl der Gaben reduzieren.

Ibalizumab hat bei Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten eine klinisch bedeutsame und patientenrelevante Senkung der Viruslast auf < 50 Kopien/ml nach 48 Wochen Behandlung gezeigt. Dieser wichtige Vorteil war mit einem günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil verbunden. Die berichteten therapiebedingten UE waren von leichter bis mittlerer Intensität und führten im Allgemeinen nicht zu einem Abbruch des Studienmedikaments. Darüber hinaus bietet die zweiwöchentliche intravenöse Gabe länger wirkende Alternativen zu täglich verabreichten oralen Medikamenten und stellt eine bequeme Option für die Patienten dar und kann die Medikamenteneinnahme verbessern.

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 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Nicht quantifizierbar

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.

Die Zusammenfassung der Merkmales des Arzneimittels Ibalizumab (Trogarzo®) definiert das Anwendungsgebiet von Ibalizumab wie folgt (EMA 2020):

„Trogarzo ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann […]“

Aus dem Wortlaut der Zulassung geht hervor, dass es sich bei der betrachteten Patientenpopulation um Patienten in der letzten Therapielinie handelt, die typischerweise stark vorbehandelt sind. Im vorliegenden Dossier wird diese Patientenpopulation operationalisiert, dass sie einen Gesamt-Suszeptibilitäts-Score (OSS) von ≤ 2 aufweist. Gemäß aktuellen nationalen und internationalen Richtlinien sollte ein aktives antiretrovirales Regime mindestens zwei und vorzugsweise drei aktive Medikamente umfassen (BHIVA 2016; Saag et al. 2018; DAIG 2019; EACS 2019). Daher werden Patienten mit einer OSS von ≤ 2 als empfänglich für maximal zwei aktive antiretrovirale Medikamente angesehen, weshalb es für diese Patienten nicht möglich ist, ein suppressives antivirales Regime ohne Ibalizumab zu konstruieren.

Aus ethischen Gründen und entsprechend den regulatorischen Vorgaben wäre eine RCT in der vorliegenden Indikation von Ibalizumab für den vom G-BA als relevant erachteten Zeitraum von 48 Wochen aufgrund der Therapiesituation in der letzten Linie nicht durchführbar. Dies beruht auf der Tatsache, dass Patienten im Vergleichsarm nicht, wie in den Leitlinien empfohlen, mit einem Regime mit drei voll wirksamen Medikamenten behandelt würden. Aus diesem Grund werden Ergebnisse aus weiteren Studien vorgestellt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibalizumab über einen längeren Behandlungszeitraum nachzuweisen.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[18], Molenberghs 2010[19]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

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

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[20]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[21]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte

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

Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abgrall S., Ingle S. M., May M. T., Costagliola D., Mercie P., Cavassini M., Reekie J., Samji H., Gill M. J., Crane H. M., Tate J., Sterling T. R., Antinori A., Reiss P., Saag M. S., Mugavero M. J., Phillips A., Manzardo C., Wasmuth J.-C., Stephan C., Guest J. L., Gomez Sirvent J. L. und Sterne, Jonathan A. C. 2013. *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 27 (5), S. 803–813.
2. Al-Dakkak I., Patel S., McCann E., Gadkari A., Prajapati G. und Maiese, Eric M. 2013. *The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis.* AIDS care 25 (4), S. 400–414.
3. Bae J. W., Guyer W., Grimm K. und Altice, Frederick L. 2011. *Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research.* AIDS 25 (3), S. 279–290.
4. Bangsberg D. R., Perry S., Charlebois E. D., Clark R. A., Roberston M., Zolopa A. R. und Moss, A. 2001. *Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS.* AIDS 15 (9), S. 1181–1183.
5. Beccari M. V., Mogle B. T., Sidman E. F., Mastro K. A., Asiago-Reddy E. und Kufel, Wesley D. 2019. *Ibalizumab, a Novel Monoclonal Antibody for the Management of Multidrug-Resistant HIV-1 Infection.* Antimicrobial agents and chemotherapy 63 (6), S. 1–12.
6. British HIV Association (BHIVA) 2016. *BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update).* Verfügbar unter: https://www.bhiva.org/file/RVYKzFwyxpgiI/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf, abgerufen am: 02.04.2019.
7. Brockhaus A. C., Bender R. und Skipka, Guido 2014. *The Peto odds ratio viewed as a new effect measure.* Statistics in medicine 33 (28), S. 4861–4874.
8. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) 2019. *"Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist"*: *Stand: Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202*. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf, abgerufen am: 21.04.2020.
9. Capeau J. 2011. *Premature Aging and Premature Age-Related Comorbidities in HIV-Infected Patients: Facts and Hypotheses.* Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 53 (11), S. 1127–1129.
10. Cicconi P., Cozzi-Lepri A., Castagna A., Trecarichi E. M., Antinori A., Gatti F., Cassola G., Sighinolfi L., Castelli P. und d'Arminio Monforte, A. 2010. *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 medicine 11 (2), S. 104–113.
11. ClinicalTrials.gov 2005. *A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Three-Arm Study of the Anti-CD4 Monoclonal Antibody TNX-355 With*

Optimized Background Therapy in Treatment-Experienced Subjects Infected With HIV-1: *NCT00089700 / TNX-355.03*. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00089700, abgerufen am: 01.07.2020.

12. ClinicalTrials.gov 2018. *A Phase 3, Multicenter, Expanded Access Study of Ibalizumab Plus an Optimized Background Regimen (OBR) in Treatment-Experienced Patients Infected With Multi-Drug Resistant (MDR) HIV-1*: *NCT02707861 / TMB-311*. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02707861, abgerufen am: 01.07.2020.
13. ClinicalTrials.gov 2020. *A Phase 3, Single Arm, 24-Week, Multicenter Study of Ibalizumab Plus an Optimized Background Regimen (OBR) in Treatment-Experienced Patients Infected With Multi-Drug Resistant HIV-1*: *NCT02475629 / TMB-301*. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475629, abgerufen am: 01.07.2020.
14. daCosta DiBonaventura M., Gupta S., Cho M. und Mrus, Joseph 2012. *The association of HIV/AIDS treatment side effects with health status, work productivity, and resource use.* AIDS care 24 (6), S. 744–755.
15. Danel C., Moh R., Minga A., Anzian A., Ba-Gomis O., Kanga C., Nzunetu G., Gabillard D., Rouet F., Sorho S., Chaix M.-L., Eholie S., Menan H., Sauvageot D., Bissagnene E., Salamon R. und Anglaret, Xavier 2006. *CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial.* Lancet (London, England) 367 (9527), S. 1981–1989.
16. Davidson I., Beardsell H., Smith B., Mandalia S., Bower M., Gazzard B., Nelson M. und Stebbing, J. 2010. *The frequency and reasons for antiretroviral switching with specific antiretroviral associations: the SWITCH study.* Antiviral research 86 (2), S. 227–229.
17. Des Jarlais D. C., Lyles C. und Crepaz, Nicole 2004. *Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement.* American journal of public health 94 (3), S. 361–366.
18. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG) 2019. *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV Infektion*: *S2K Version 8, Stand: 10.04.2019; AWMF-Register-Nr.: 055-001*. Verfügbar unter: https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-1-infektion-1, abgerufen am: 30.06.2020.
19. Deutsches Cochrane Zentrum (DCZ) 2019. *Manual Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien*: *Version 2.0*. Verfügbar unter: https://freidok.uni-freiburg.de/data/149324, abgerufen am: 24.07.2019.
20. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) (DHHS) 2019. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV*. Verfügbar unter: http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/ AdultandAdolescentGL.pdf., abgerufen am: 14.04.2020.
21. El-Sadr W. M., Lundgren J. D., Neaton J. D., Gordin F., Abrams D., Arduino R. C., Babiker A., Burman W., Clumeck N., Cohen C. J., Cohn D., Cooper D., Darbyshire J., Emery S., Fätkenheuer G., Gazzard B., Grund B., Hoy J., Klingman K., Losso M., Markowitz N., Neuhaus J., Phillips A. und Rappoport, C. 2006. *CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment.* The New England journal of medicine 355 (22), S. 2283–2296.

22. Emu B., Dejesus E., Berhe M., Leider J., Creticos C., Weinheimer S. und Cohen, Zvi 2019. *661. Ibalizumab Efficacy and Safety Through 48 Weeks of Treatment: Results of an Expanded Access Protocol (TMB-311).* Open Forum Infectious Diseases 6 (Suppl 2), S. S303.
23. Emu B., Fessel J., Schrader S., Kumar P., Richmond G., Win S., Weinheimer S., Marsolais C. und Lewis, S. 2018. *Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1.* The New England journal of medicine 379 (7), S. 645–654.
24. Emu B., Fessel W. J., Schrader S., Kumar P. N., Richmond G., Win S., Weinheimer S., Marsolais C. und Lewis, Stanley 2017. *Forty-eight-Week Safety and Efficacy On-Treatment Analysis of Ibalizumab in Patients with Multi-Drug Resistant HIV-1.* Open Forum Infectious Diseases 4 (Suppl 1), S. S38-9.
25. European AIDS Clinical Society (EACS) 2019. *Guidelines Version 10.0 November 2019.* Verfügbar unter: https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf, abgerufen am: 24.01.2020.
26. European Medicines Agency (EMA) 2020. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Trogarzo (Ibalizumab)*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trogarzo-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 09.07.2020.
27. Fischl M. A., Richman D. D., Grieco M. H., Gottlieb M. S., Volberding P. A., Laskin O. L., Leedom J. M., Groopman J. E., Mildvan D. und Schooley, R. T. 1987. *The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial.* N Engl J Med 317 (4), S. 185–191.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2004. *HIV-Resistenztestung*: *Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen des Jahres 2003 zur Bewertung der HIV-Resistenztestung gemäß §135 Abs.1 SGB V*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-233/2004-05-06-Abschluss-HIV.pdf, abgerufen am: 12.08.2019.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1979/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_TrG.pdf, abgerufen am: 12.08.2019.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012b. *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, Rilpivirin, Tenofovirdisoproxil*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1980/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_TrG.pdf, abgerufen am: 12.08.2019.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. *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/*

Tenofovirdisoproxil. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2585/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_TrG.pdf, abgerufen am: 12.08.2019.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *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 - Dolutegravir*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf, abgerufen am: 12.08.2019.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *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 - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3156/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_TrG.pdf, abgerufen am: 12.08.2019.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3828/2016-06-16_AM-RL-XII_Elvitagravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralafenamid_D-206_TrG.pdf, abgerufen am: 12.08.2019.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Tenofoviralafenamid*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralafenamid_D-228_TrG.pdf, abgerufen am: 12.08.2019.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *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 – Dolutegravir/Rilpivirin*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5462/2018-12-06_AM-RL-XII_Dolutegravir-Rilpivirin_D-362_TrG.pdf, abgerufen am: 12.08.2019.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Data on file*.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b. *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 - Doravirin*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5841/2019-07-04_AM-RL-XII_Doravirin_D-421_TrG.pdf, abgerufen am: 12.08.2019.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019c. *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 Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5842/2019-07-04_AM-RL-XII_Doravirin-Lamivudin-Tenofovirdisoproxil_D-422_TrG.pdf, abgerufen am: 12.08.2019.

40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*: *in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 19. September 2019, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 13.01.2020 B5, in Kraft getreten am 14. Januar 2020*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2021/VerfO_2019-09-19_iK-2020-01-14.pdf, abgerufen am: 21.04.2020.
41. Higgins J. P.T. und Green S. 2008. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* John Wiley & Sons, Chichester (UK).
42. Hogg R. S., Yip B., Chan K. J., Wood E., Craib K. J., O'Shaughnessy M. V. und Montaner, J. S. 2001. *Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy.* JAMA 286 (20), S. 2568–2577.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden*: *Version 5.0 vom 10.07.2017*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf, abgerufen am: 24.07.2019.
44. Kakuda T. N., Opsomer M., Timmers M., Iterbeke K., van de Casteele T., Hillewaert V., Petrovic R. und Hoetelmans, Richard M. W. 2014. *Pharmacokinetics of darunavir in fixed-dose combination with cobicistat compared with coadministration of darunavir and ritonavir as single agents in healthy volunteers.* Journal of clinical pharmacology 54 (8), S. 949–957.
45. Kitahata M. M., Reed S. D., Dillingham P. W., van Rompaey S. E., Young A. A., Harrington R. D. und Holmes, King K. 2004. *Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death.* International journal of STD & AIDS 15 (12), S. 803–810.
46. Lalezari J., Lewis S., Subramanian G Mani, Krawiec R. und Delmedico M. 2006. *Parenteral Inhibitors of HIV Entry in Current Development.* THE JOURNAL OF VIRAL ENTRY Vol 2 No 2 2006 2 (2), S. 48–56.
47. Mannheimer S., Friedland G., Matts J., Child C. und Chesney, Margaret 2002. *The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials.* Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 34 (8), S. 1115–1121.
48. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F., Montori V., Gøtzsche P. C., Devereaux P. J., Elbourne D., Egger M. und Altman, Douglas G. 2010. *CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.* Journal of clinical epidemiology 63 (8), S. e1-37.
49. Moyle G., Perno C. F., Emu B., Weinheimer S. und Cohen, Zwi 2019. *PE13/16 Long-term efficacy, safety and durability of ibalizumab in expanded access study.* HIV medicine 20 (Supplement 9), S. 169.
50. Parienti J.-J., Ragland K., Lucht F., La Blanchardière A. de, Dargère S., Yazdanpanah Y., Dutheil J.-J., Perré P., Verdon R. und Bangsberg, David R. 2010. *Average adherence to*

boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 50 (8), S. 1192–1197.

51. Paterson D. L., Swindells S., Mohr J., Brester M., Vergis E. N., Squier C., Wagener M. M. und Singh, N. 2000. *Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection.* Annals of Internal Medicine 133 (1), S. 21–30.
52. Saag M. S., Benson C. A., Gandhi R. T., Hoy J. F., Landovitz R. J., Mugavero M. J., Sax P. E., Smith D. M., Thompson M. A., Buchbinder S. P., Del Rio C., Eron J. J., Fätkenheuer G., Günthard H. F., Molina J.-M., Jacobsen D. M., Volberding P. A. und Antiviral Society-USA Panel 2018. *Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel.* JAMA 320 (4), S. 379–396.
53. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher, David 2010. *CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials.* Annals of Internal Medicine 152 (11), S. 726–732.
54. TaiMed Biologics Inc. 2009. *Clinical Study Report TNX-355.03*. *Data on file*.
55. TaiMed Biologics Inc. 2018. *Clinical Study Report TMB-301*. *Data on file*.
56. TaiMed Biologics Inc. 2019. *Clinical Study Report TMB-311*. *Data on file*.
57. The Nordic Cochrane Centre 2014. *Review Manager (RevMan).* Version 5.3. The Cochrane Collaboration, Copenhagen.
58. U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2015. *Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment*: *Guidance for Industry*. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-immunodeficiency-virus-1-infection-developing-antiretroviral-drugs-treatment, abgerufen am: 10.07.2020.
59. Vlahov D., Graham N., Hoover D., Flynn C., Bartlett J. G., Margolick J. B., Lyles C. M., Nelson K. E., Smith D., Holmberg S. und Farzadegan, H. 1998. *Prognostic indicators for AIDS and infectious disease death in HIV-infected injection drug users: plasma viral load and CD4+ cell count.* JAMA 279 (1), S. 35–40.
60. WHO ICTRP 2015. *A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Three-Arm Study of the Anti-CD4 Monoclonal Antibody TNX-355 With Optimized Background Therapy in Treatment- Experienced Subjects Infected With HIV-1*: *NCT00089700 / TNX-355.03*. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00089700, abgerufen am: 01.07.2020.
61. WHO ICTRP 2018. *A Phase 3, Multicenter, Expanded Access Study of Ibalizumab Plus an Optimized Background Regimen (OBR) in Treatment-Experienced Patients Infected With Multi-Drug Resistant (MDR) HIV-1*: *NCT02707861 / TMB-311*. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02707861, abgerufen am: 01.07.2020.
62. WHO ICTRP 2020. *A Phase 3, Single Arm, 24-Week, Multicenter Study of Ibalizumab Plus an Optimized Background Regimen (OBR) in Treatment-Experienced Patients Infected With Multi-Drug Resistant HIV-1*: *NCT02475629 / TMB-301*. Verfügbar unter:

https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475629, abgerufen am: 01.07.2020.

63. Zeldin R. K. und Petruschke, Richard A. 2004. *Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients.* The Journal of antimicrobial chemotherapy 53 (1), S. 4–9.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[22]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
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

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

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

Tabelle 4-86: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE

Name of data base	EMBASE	
Search platform	Ovid	
Date of search	15.06.2020	
Time segment	1974 to Week 24 2020	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp acquired immune deficiency syndrome/	140135
2	exp Human immunodeficiency virus infection/	374924
3	exp human immunodeficiency virus/	194577
4	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).af.	610004
5	1 or 2 or 3 or 4	611575
6	exp ibalizumab/	236
7	(ibalizumab* or CD4-directed post-attachment inhibitor or TMB-355 or "TMB 355" or TMB355 or TNX-355 or "TNX 355" or TNX355 or Hu-5A8 or "Hu 5A8" or Hu5A8 or Trogarzo*).af.	329
8	680188-33-4.rn. or 680188-33-4.af.	231
9	6 or 7 or 8	329
10	5 and 9	312
11	remove duplicates from 10	311

Tabelle 4-87: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

Name of data base	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Search platform	Ovid	
Date of search	15.06.2020	
Time segment	1946 to June 12, 2020	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/	76231
2	exp HIV infections/	281551
3	exp HIV/	98399
4	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).af.	447044
5	1 or 2 or 3 or 4	451732
6	(ibalizumab* or CD4-directed post-attachment inhibitor or TMB-355 or "TMB 355" or TMB355 or TNX-355 or "TNX 355" or TNX355 or Hu-5A8 or "Hu 5A8" or Hu5A8 or Trogarzo*).af.	74
7	680188-33-4.rn. or 680188-33-4.af.	1
8	6 or 7	74
9	5 and 8	67
10	remove duplicates from 9	67

Tabelle 4-88: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials

Name of data base	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Search platform	Ovid	
Date of search	15.06.2020	
Time segment	1991 to May 2020	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/	1922
2	exp HIV Infections/	12311
3	exp HIV/	3041
4	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).af.	40013
5	1 or 2 or 3 or 4	40124
6	(ibalizumab* or CD4-directed post-attachment inhibitor or TMB-355 or "TMB 355" or TMB355 or TNX-355 or "TNX 355" or TNX355 or Hu-5A8 or "Hu 5A8" or Hu5A8 or Trogarzo*).af.	5
7	680188-33-4.af.	0
8	6 or 7	5
9	5 and 8	5
10	remove duplicates from 9	5

Tabelle 4-89: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews

Name of data base	EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews	
Search platform	Ovid	
Date of search	15.06.2020	
Time segment	2005 to June 11, 2020	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(Acquired Immunodeficiency syndrom* or acquired immune deficiency syndrom*).af.	253
2	(human immunodeficiency virus infection or human immuno deficiency virus infection).af.	125
3	(human immunodeficiency virus or human immuno deficiency virus).af.	485
4	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).af.	1425
5	1 or 2 or 3 or 4	1425
6	(ibalizumab* or CD4-directed post-attachment inhibitor or TMB-355 or "TMB 355" or TMB355 or TNX-355 or "TNX 355" or TNX355 or Hu-5A8 or "Hu 5A8" or Hu5A8 or Trogarzo*).af.	0
7	680188-33-4.af.	0
8	6 or 7	0
9	5 and 8	0
10	remove duplicates from 9	0

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

Tabelle 4-90: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE

Name of data base	EMBASE
Search platform	Ovid
Date of search	15.06.2020

Time segment	1974 to Week 24 2020	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp acquired immune deficiency syndrome/	140135
2	exp Human immunodeficiency virus infection/	374924
3	exp human immunodeficiency virus/	194577
4	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).af.	610004
5	1 or 2 or 3 or 4	611575
6	exp ibalizumab/	236
7	(ibalizumab* or CD4-directed post-attachment inhibitor or TMB-355 or "TMB 355" or TMB355 or TNX-355 or "TNX 355" or TNX355 or Hu-5A8 or "Hu 5A8" or Hu5A8 or Trogarzo*).af.	329
8	680188-33-4.rn. or 680188-33-4.af.	231
9	6 or 7 or 8	329
10	5 and 9	312
11	remove duplicates from 10	311

Tabelle 4-91: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

Name of data base	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Search platform	Ovid	
Date of search	15.06.2020	
Time segment	1946 to June 12, 2020	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/	76231
2	exp HIV infections/	281551
3	exp HIV/	98399
4	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).af.	447044
5	1 or 2 or 3 or 4	451732
6	(ibalizumab* or CD4-directed post-attachment inhibitor or TMB-355 or "TMB 355" or TMB355 or TNX-355 or "TNX 355" or TNX355 or Hu-5A8 or "Hu 5A8" or Hu5A8 or Trogarzo*).af.	74
7	680188-33-4.rn. or 680188-33-4.af.	1
8	6 or 7	74
9	5 and 8	67
10	remove duplicates from 9	67

Tabelle 4-92: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Name of data base	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Search platform	Ovid	
Date of search	15.06.2020	
Time segment	1991 to May 2020	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/	1922
2	exp HIV Infections/	12311
3	exp HIV/	3041
4	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).af.	40013
5	1 or 2 or 3 or 4	40124
6	(ibalizumab* or CD4-directed post-attachment inhibitor or TMB-355 or "TMB 355" or TMB355 or TNX-355 or "TNX 355" or TNX355 or Hu-5A8 or "Hu 5A8" or Hu5A8 or Trogarzo*).af.	5
7	680188-33-4.af.	0
8	6 or 7	5
9	5 and 8	5
10	remove duplicates from 9	5

Tabelle 4-93: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews

Name of data base	EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews	
Search platform	Ovid	
Date of search	15.06.2020	
Time segment	2005 to June 11, 2020	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(Acquired Immunodeficiency syndrom* or acquired immune deficiency syndrom*).af.	253
2	(human immunodeficiency virus infection or human immuno deficiency virus infection).af.	125
3	(human immunodeficiency virus or human immuno deficiency virus).af.	485
4	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).af.	1425
5	1 or 2 or 3 or 4	1425
6	(ibalizumab* or CD4-directed post-attachment inhibitor or TMB-355 or "TMB 355" or TMB355 or TNX-355 or "TNX 355" or TNX355 or Hu-5A8 or "Hu 5A8" or Hu5A8 or Trogarzo*).af.	0
7	680188-33-4.af.	0
8	6 or 7	0
9	5 and 8	0
10	remove duplicates from 9	0

Tabelle 4-94: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in EMBASE

Name of data base	EMBASE	
Search platform	Ovid	
Date of search	15.06.2020	
Time segment	1974 to 2020 Week 24	
#	**Search terms**	**Hits**
1	exp acquired immune deficiency syndrome/	140135
2	exp Human immunodeficiency virus 1 infection/	18989
3	exp Human immunodeficiency virus 1/	78984
4	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ienc* syndrom* or HIV1* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).af.	549478
5	1 or 2 or 3 or 4	551843
6	(Optimi#ed Background Therapy or OBR or OBT).af.	1358
7	(opti* adj3 ART adj3 (therap* or treatment)).af.	177
8	(opti* adj3 antiretroviral therapy).af.	464

9	(opti* adj3 anti-HIV adj3 therapy).af.	5
10	(Opti* adj3 combi* adj3 Anti-Retroviral).af.	5
11	Anti-HIV Combination.af.	21
12	(opti* adj3 background adj3 antiretroviral*).af.	61
13	optimi#ed combination.af.	344
14	optimi#ed background treatment.af.	17
15	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	2356
16	5 and 15	768
17	remove duplicates from 16	753

Tabelle 4-95: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in MEDLINE

Name of data base	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Search platform	Ovid	
Date of search	15.06.2020	
Time segment	1946 to June 12, 2020	
#	**Search terms**	**Hits**
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/	76231
2	exp HIV infections/	281551
3	exp HIV/	98399
4	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).af.	447044
5	1 or 2 or 3 or 4	451732
6	(Optimi#ed Background Therapy or OBR or OBT).af.	980
7	(opti* adj3 ART adj3 (therap* or treatment)).af.	124
8	(opti* adj3 antiretroviral therapy).af.	349
9	(opti* adj3 anti-HIV adj3 therapy).af.	5
10	(Opti* adj3 combi* adj3 Anti-Retroviral).af.	4
11	Anti-HIV Combination.af.	17
12	(opti* adj3 background adj3 antiretroviral*).af.	44
13	optimi#ed combination.af.	242
14	optimi#ed background treatment.af.	13
15	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1712
16	5 and 15	565
17	remove duplicates from 16	563

Tabelle 4-96: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Name of data base	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Search platform	Ovid	
Date of search	15.06.2020	
Time segment	1991 to May 2020	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/	1922
2	exp HIV Infections/	12311
3	exp HIV/	3041
4	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).af.	40013
5	1 or 2 or 3 or 4	40124
6	(Optimi#ed Background Therapy or OBR or OBT).af.	159
7	(opti* adj3 ART adj3 (therap* or treatment)).af.	47
8	(opti* adj3 antiretroviral therapy).af.	83
9	(opti* adj3 anti-HIV adj3 therapy).af.	0
10	(Opti* adj3 combi* adj3 Anti-Retroviral).af.	3
11	Anti-HIV Combination.af.	5
12	(opti* adj3 background adj3 antiretroviral*).af.	37
13	optimi#ed combination.af.	14
14	optimi#ed background treatment.af.	13
15	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	315
16	5 and 15	236
17	remove duplicates from 16	231

Tabelle 4-97: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Cochrane Database of Systematic Reviews

Name of data base	EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews	
Search platform	Ovid	
Date of search	15.06.2020	
Time segment	2005 to June 11, 2020	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(Acquired Immunodeficiency syndrom* or acquired immune deficiency syndrom*).af.	253
2	(human immunodeficiency virus infection or human immuno deficiency virus infection).af.	125
3	(human immunodeficiency virus or human immuno deficiency virus).af.	485
4	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).af.	1425
5	1 or 2 or 3 or 4	1425
6	(Optimi#ed Background Therapy or OBR or OBT).af.	1
7	(opti* adj3 ART adj3 (therap* or treatment)).af.	2
8	(opti* adj3 antiretroviral therapy).af.	8
9	(opti* adj3 anti-HIV adj3 therapy).af.	0
10	(Opti* adj3 combi* adj3 Anti-Retroviral).af.	0
11	Anti-HIV Combination.af.	0
12	(opti* adj3 background adj3 antiretroviral*).af.	0
13	optimi#ed combination.af.	1
14	optimi#ed background treatment.af.	0
15	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	11
16	5 and 15	10
17	remove duplicates from 16	10
18	limit 17 to full systematic reviews	10

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:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Tabelle 4-98: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov

Study registry	clinicaltrials.gov
Homepage	http://www.clinicaltrials.gov
Date of search	01.07.2020
Link	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=&intr=Ibalizumab+OR+CD4-directed+post-attachment+inhibitor+OR+TMB-355+OR+%22TMB+355%22+OR+TMB355+OR+TNX-355+OR+%22TNX+355%22+OR+TNX355+OR+Hu-5A8+OR+%22Hu+5A8%22+OR+Hu5A8+OR+Trogarzo&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search
Search strategy	Ibalizumab OR CD4-directed post-attachment inhibitor OR TMB-355 OR "TMB 355" OR TMB355 OR TNX-355 OR "TNX 355" OR TNX355 OR Hu-5A8 OR "Hu 5A8" OR Hu5A8 OR Trogarzo
Number of hits	9

Tabelle 4-99: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Study registry	EU-CTR
Homepage	www.clinicaltrialsregister.eu
Date of search	01.07.2020
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Ibalizumab+OR+TMB-355+OR+%22TMB+355%22+OR+TMB355+OR+TNX-355+OR+%22TNX+355%22+OR+TNX355+OR+Hu-5A8+OR+%22Hu+5A8%22+OR+Hu5A8+OR+Trogarzo
Search strategy	Ibalizumab OR TMB-355 OR "TMB 355" OR TMB355 OR TNX-355 OR "TNX 355" OR TNX355 OR Hu-5A8 OR "Hu 5A8" OR Hu5A8 OR Trogarzo
Number of hits	0

Tabelle 4-100: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO-ICTRP

Study registry	WHO ICTRP
Homepage	http://apps.who.int/trialsearch/
Date of search	01.07.2020
Search strategy	Ibalizumab OR TMB-355 OR TMB 355 OR TMB355 OR TNX-355 OR TNX 355 OR TNX355 OR Hu-5A8 OR Hu 5A8 OR Hu5A8 OR Trogarzo
Number of hits	8 records for 8 trials

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

Tabelle 4-101: Suchstrategie für weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov

Study registry	clinicaltrials.gov
Homepage	http://www.clinicaltrials.gov
Date of search	01.07.2020
Link	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=&intr=Ibalizumab+OR+CD4-directed+post-attachment+inhibitor+OR+TMB-355+OR+%22TMB+355%22+OR+TMB355+OR+TNX-355+OR+%22TNX+355%22+OR+TNX355+OR+Hu-5A8+OR+%22Hu+5A8%22+OR+Hu5A8+OR+Trogarzo&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search
Search strategy	Ibalizumab OR CD4-directed post-attachment inhibitor OR TMB-355 OR "TMB 355" OR TMB355 OR TNX-355 OR "TNX 355" OR TNX355 OR Hu-5A8 OR "Hu 5A8" OR Hu5A8 OR Trogarzo
Number of hits	9

Tabelle 4-102: Suchstrategie für weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Study registry	EU-CTR
Homepage	www.clinicaltrialsregister.eu
Date of search	01.07.2020
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Ibalizumab+OR+TMB-355+OR+%22TMB+355%22+OR+TMB355+OR+TNX-355+OR+%22TNX+355%22+OR+TNX355+OR+Hu-5A8+OR+%22Hu+5A8%22+OR+Hu5A8+OR+Trogarzo
Search strategy	Ibalizumab OR TMB-355 OR "TMB 355" OR TMB355 OR TNX-355 OR "TNX 355" OR TNX355 OR Hu-5A8 OR "Hu 5A8" OR Hu5A8 OR Trogarzo
Number of hits	0

Tabelle 4-103: Suchstrategie für weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Study registry	WHO ICTRP
Homepage	http://apps.who.int/trialsearch/
Date of search	01.07.2020
Search strategy	Ibalizumab OR TMB-355 OR TMB 355 OR TMB355 OR TNX-355 OR TNX 355 OR TNX355 OR Hu-5A8 OR Hu 5A8 OR Hu5A8 OR Trogarzo
Number of hits	8 records for 8 trials

Tabelle 4-104: Suchstrategie für weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in ClinicalTrials.gov

Study registry	clinicaltrials.gov
Homepage	http://www.clinicaltrials.gov
Date of search	01.07.2020
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=HIV-1&term=%28+resistant+OR+resistance+OR+failure+%29&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=
Search strategy	resistant OR resistance OR failure) | HIV-1
Number of hits	482

Tabelle 4-105: Suchstrategie für weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in EU-CTR

Study registry	EU-CTR
Homepage	www.clinicaltrialsregister.eu
Date of search	01.07.2020
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=%22HIV+infection%22+AND+%28resist*+OR+fail*%29
Search strategy	"HIV infection" AND (resist* OR fail*)
Number of hits	263

Tabelle 4-106: Suchstrategie für weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in WHO ICTRP

Study registry	WHO ICTRP
Homepage	http://apps.who.int/trialsearch/
Date of search	01.07.2020
Search strategy	trials found for: HIV-1 AND resistant OR HIV-1 AND failure OR HIV 1 AND resistant OR HIV 1 AND failure OR HIV1 AND resistant OR HIV1 AND failure
Number of hits	280 records for 224

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 im Volltext bewertet, da bereits alle Publikationen im Titel- / Abstract-Screening basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien begründet ausgeschlossen wurden.

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

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Publikationen, die auf Ebene des Volltextes geprüft wurden, basierend auf den Ein- oder Ausschlusskriterien ausgeschlossen.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

#	Referenz	Nicht erfülltes Einschlusskriterim bzw. Grund für den Ausschluss
1	Akil B., Blick G., Hagins D. P., Ramgopal M. N., Richmond G. J., Samuel R. M., Givens N., Vavro C., Song I. H., Wynne B. und Ait-Khaled, Mounir 2015. Dolutegravir versus placebo in subjects harbouring HIV-1 with integrase inhibitor resistance associated substitutions: 48-week results from VIKING-4, a randomized study. Antiviral therapy 20 (3), S. 343–348.	E5 (Die Endpunkte wurden nicht nach 48 Wochen Behandlung mit einem optimierten Therapieregime)

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 Registereinträgen 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

1. ClinicalTrialsGOV 2005. *TNX-355 With Optimized Background Therapy (OBT) in Treatment-Experienced Subjects With HIV-1*: *NCT00089700*. Studiennummer des Sponsors: *TNX-355.03.* Tanox (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089700, abgerufen am: 01.07.2020.
   Ausschlussgrund: nicht E2.
2. ClinicalTrialsGOV 2012. *Safety Study of Ibalizumab Subcutaneous Injection in Healthy Volunteers*: *NCT01292174*. Studiennummer des Sponsors: *TMB-108.* TaiMed Biologics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01292174, abgerufen am: 01.07.2020.
   Ausschlussgrund: nicht E1.
3. ClinicalTrialsGOV 2014. *Dose-Response Study of Ibalizumab (Monoclonal Antibody) Plus Optimized Background Regimen in Patients With HIV-1*: *NCT00784147*. Studiennummer des Sponsors: *TMB-202 Amendment 2.* TaiMed Biologics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784147, abgerufen am: 01.07.2020.
   Ausschlussgrund: nicht E2, nicht E3.
4. ClinicalTrialsGOV 2016. *Compassionate Use of Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection*: *NCT02028819*. Studiennummer des Sponsors: *12-0003.* University of Colorado D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028819, abgerufen am: 01.07.2020.
   Ausschlussgrund: nicht E5.
5. ClinicalTrialsGOV 2018. *Ibalizumab Plus Optimized Background Regimen in Treatment-Experienced Patients With Multi-Drug Resistant HIV-1*: *NCT02707861*. Studiennummer des Sponsors: *TMB-311.* TaiMed Biologics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707861, abgerufen am: 01.07.2020.
   Ausschlussgrund: nicht E5.
6. ClinicalTrialsGOV 2018. *Investigator-Sponsored Protocol - Continued Use of Ibalizumab*: *NCT01056393*. Studiennummer des Sponsors: *5460.* Kaiser Permanente (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01056393, abgerufen am: 01.07.2020.
   Ausschlussgrund: nicht E5.
7. ClinicalTrialsGOV 2019. *CD4CAR for CD4+ Leukemia and Lymphoma*: *NCT03829540*. Studiennummer des Sponsors: *1259208.* Stony Brook University (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829540, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

8. ClinicalTrialsGOV 2020. *Ibalizumab Plus Optimized Background Regimen in Patient With Multi-Drug Resistant HIV*: *NCT02475629*. Studiennummer des Sponsors: *TMB-301*. TaiMed Biologics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475629, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.
9. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of the Safety of Trogarzo(tm) Administered as an Undiluted "IV Push"*: *NCT03913195*. Studiennummer des Sponsors: *TMB-302*. TaiMed Biologics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03913195, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5, nicht E6.
10. WHO ICTRP 2015. *Safety Study of Ibalizumab Subcutaneous Injection in Healthy Volunteers*: *NCT01292174*. Studiennummer des Sponsors: *TMB-108*. TaiMed Biologics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292174, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.
11. WHO ICTRP 2015. *TNX-355 With Optimized Background Therapy (OBT) in Treatment-Experienced Subjects With HIV-1*: *NCT00089700*. Studiennummer des Sponsors: *TNX-355.03*. Tanox (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00089700, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.
12. WHO ICTRP 2016. *Compassionate Use of Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection*: *NCT02028819*. Studiennummer des Sponsors: *12-0003*. University of Colorado D. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02028819, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.
13. WHO ICTRP 2017. *Dose-Response Study of Ibalizumab (Monoclonal Antibody) Plus Optimized Background Regimen in Patients With HIV-1*: *NCT00784147*. Studiennummer des Sponsors: *TMB-202 Amendment 2*. TaiMed Biologics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00784147, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2, nicht E3.
14. WHO ICTRP 2018. *Ibalizumab Plus Optimized Background Regimen in Treatment-Experienced Patients With Multi-Drug Resistant HIV-1*: *NCT02707861*. Studiennummer des Sponsors: *TMB-311*. TaiMed Biologics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02707861, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.
15. WHO ICTRP 2018. *Investigator-Sponsored Protocol - Continued Use of Ibalizumab*: *NCT01056393*. Studiennummer des Sponsors: *5460*. Kaiser Permanente (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01056393, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

16. WHO ICTRP 2020. *Ibalizumab Plus Optimized Background Regimen in Patient With Multi-Drug Resistant HIV*: *NCT02475629*. Studiennummer des Sponsors: *TMB-301*. TaiMed Biologics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475629, abgerufen am: 01.07.2020.
    Ausschlussgrund: nicht E5.
17. WHO ICTRP 2020. *Study of the Safety of Trogarzo(tm) Administered as an Undiluted "IV Push"*: *NCT03913195*. Studiennummer des Sponsors: *TMB-302.* TaiMed Biologics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03913195, abgerufen am: 01.07.2020.
    Ausschlussgrund: nicht E5, nicht E6.

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

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1a. ClinicalTrialsGOV 2012. *Safety Study of Ibalizumab Subcutaneous Injection in Healthy Volunteers*: *NCT01292174*. Studiennummer des Sponsors: *TMB-108.* TaiMed Biologics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01292174, abgerufen am: 01.07.2020.
    Ausschlussgrund: nicht E1.
2a. ClinicalTrialsGOV 2014. *Dose-Response Study of Ibalizumab (Monoclonal Antibody) Plus Optimized Background Regimen in Patients With HIV-1*: *NCT00784147*. Studiennummer des Sponsors: *TMB-202 Amendment 2.* TaiMed Biologics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784147, abgerufen am: 01.07.2020.
    Ausschlussgrund: nicht E2.
3a. ClinicalTrialsGOV 2016. *Compassionate Use of Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection*: *NCT02028819*. Studiennummer des Sponsors: *12-0003.* University of Colorado D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028819, abgerufen am: 01.07.2020.
    Ausschlussgrund: nicht E4.
4a. ClinicalTrialsGOV 2018. *Investigator-Sponsored Protocol - Continued Use of Ibalizumab*: *NCT01056393*. Studiennummer des Sponsors: *5460.* Kaiser Permanente (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01056393, abgerufen am:

01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

5a. ClinicalTrialsGOV 2019. *CD4CAR for CD4+ Leukemia and Lymphoma*: *NCT03829540*. Studiennummer des Sponsors: *1259208.* Stony Brook University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829540, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

6a. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of the Safety of Trogarzo(tm) Administered as an Undiluted "IV Push"*: *NCT03913195*. Studiennummer des Sponsors: *TMB-302.* TaiMed Biologics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03913195, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

7a. WHO ICTRP 2015. *Safety Study of Ibalizumab Subcutaneous Injection in Healthy Volunteers*: *NCT01292174*. Studiennummer des Sponsors: *TMB-108.* TaiMed Biologics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292174, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

8a. WHO ICTRP 2016. *Compassionate Use of Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection*: *NCT02028819*. Studiennummer des Sponsors: *12-0003.* University of Colorado D. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02028819, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

9a. WHO ICTRP 2017. *Dose-Response Study of Ibalizumab (Monoclonal Antibody) Plus Optimized Background Regimen in Patients With HIV-1*: *NCT00784147*. Studiennummer des Sponsors: *TMB-202 Amendment 2.* TaiMed Biologics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00784147, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

10a. WHO ICTRP 2018. *Investigator-Sponsored Protocol - Continued Use of Ibalizumab*: *NCT01056393*. Studiennummer des Sponsors: *5460.* Kaiser Permanente (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01056393, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

11a. WHO ICTRP 2020. *Study of the Safety of Trogarzo(tm) Administered as an Undiluted "IV Push"*: *NCT03913195*. Studiennummer des Sponsors: *TMB-302.* TaiMed Biologics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03913195, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

1b. ClinicalTrialsGOV 2005. *A Phase III Randomized Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of 3TC/ZDV/1592U89 and 3TC/ZDV/IDV in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy-Naive Subjects*: *NCT00002199 / 238K CNAA/B3005*. Glaxo Wellcome (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002199,

abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

2b. ClinicalTrialsGOV 2005. *A Phase IIIB Open-Label, Comparative Study to Evaluate Saquinavir Soft Gel Capsule (SGC) Treatment in Combination With Other Antiretrovirals in HIV-1 Infected Antiretroviral-Naive Patients*: *NCT00002178 / 229J NR15539*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002178, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

3b. ClinicalTrialsGOV 2005. *A Pilot Study of Triple NtRTI/NsRTI Therapy in Antiretroviral Naive HIV-1 Infected Patients*: *NCT00199121 / TEAZE001*. Johann Wolfgang Goethe University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199121, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

4b. ClinicalTrialsGOV 2005. *A Study of Amprenavir in HIV-Infected Patients*: *NCT00002405 / 264G*. Glaxo Wellcome (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002405, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

5b. ClinicalTrialsGOV 2005. *A Study of HIV and Cytomegalovirus (CMV) in HIV-Infected Patients*: *NCT00001089 / ACTG 360*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001089, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

6b. ClinicalTrialsGOV 2005. *A Study of Saquinavir Soft Gel Capsules (SGC) Used in Combination With Two Other Anti-HIV Drugs in Patients With HIV-Associated Kidney Disease*: *NCT00002397 / 229P NR15690/M61021*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002397, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

7b. ClinicalTrialsGOV 2005. *A Study of Three Different Anti-HIV Drug Combinations in HIV-Infected Patients*: *NCT00002410 / 281B DMP 266-006*. Dupont Merck (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002410, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

8b. ClinicalTrialsGOV 2005. *Comparison of Two Dosing Regimens of GW433908/Ritonavir Versus Lopinavir/Ritonavir for 48 Weeks in HIV Patients Who Have Taken Protease Inhibitors and Experienced Virological Failure*: *NCT00025727 / 316C*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025727, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

9b. ClinicalTrialsGOV 2005. *Intermittent Therapy in HIV-1 Infected Patients With Successful Viral Suppression Under Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)*: *NCT00122551 / ANRS 106 Window*. French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00122551, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

10b. ClinicalTrialsGOV 2005. *Prospective Open-Label Study of the Emergence of Drug Resistance in Patients Infected With HIV-1 Who Are Taking Oral U-87201E*: *NCT00002094 / 117A M/3330/0007*. Pharmacia and Upjohn (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002094, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E4.

11b. ClinicalTrialsGOV 2005. *Safety and Effectiveness of the Drug DPC 083 in Combination With Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors in HIV-1-Infected Patients Who Are Failing Treatment With Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*: *NCT00007449 / 314A DPC 083-203*. Dupont Applied Biosciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007449, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

12b. ClinicalTrialsGOV 2005. *SP-303T Applied to the Skin of Patients With Herpes Simplex Virus (HSV) Infection and AIDS Who Have Not Had Success With Acyclovir*: *NCT00002310 / 120A SP303T-A-01*. Shaman Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002310, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

13b. ClinicalTrialsGOV 2005. *T-20 in HIV Patients With Prior Drug Treatment and/or Resistance to Each of the Three Classes of Anti-HIV Drugs*: *NCT00021554 / 295D T20-302*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00021554, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

14b. ClinicalTrialsGOV 2005. *T-20 With Anti-HIV Combination Therapy for Patients With Prior Anti-HIV Drug Treatment and/or Drug Resistance to Each of the Three Classes of Approved Anti-HIV Drugs*: *NCT00008528 / 295C T20-301*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008528, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

15b. ClinicalTrialsGOV 2005. *The Safety and Effectiveness of 1592U89 Plus 141W94 Plus DMP 266 in Patients With HIV Who Developed a Resistance to Protease Inhibitors*: *NCT00002213 / 264F CNAA2007*. Glaxo Wellcome (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002213, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

16b. ClinicalTrialsGOV 2005. *The Safety and Effectiveness of Zidovudine Plus Lamivudine, Used With and Without 1592U89, in HIV-1 Infected Children Who Have Taken Anti-HIV-1 Drugs*: *NCT00002391 / 238L CNAA3006*. Glaxo Wellcome (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002391, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

17b. ClinicalTrialsGOV 2005. *Zidovudine / Lamivudine + Nevirapine Twice Daily, Versus Tenofovir + Lamivudine + Nevirapine Once Daily in ARV-Naive Patients*: *NCT00199979 / DAUFIN*. MEDEX (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199979, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

18b. ClinicalTrialsGOV 2006. *A Dose Response and Safety Study of Procaine HCl in HIV-Infected Patients*: *NCT00299338 / SP01A-SII-101*. Samaritan Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00299338, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

19b. ClinicalTrialsGOV 2007. *2NN & CHARM Long-Term Follow-up Study*: *NCT00127972 / 04IAT0035*. International Antiviral Therapy Evaluation Center (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127972, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

20b. ClinicalTrialsGOV 2007. *Assessment of Asymptomatic Heart Disease in Children With HIV*: *NCT00426374 / yael11-HMO-CTIL*. Hadassah Medical Organization (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00426374, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

21b. ClinicalTrialsGOV 2007. *Efficacy and Tolerability of an Antiretroviral Bi-Therapy in HIV Infected Patients With Multidrug Resistance*: *NCT00120783 / ANRS 109 VISTA*. French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00120783, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E6.

22b. ClinicalTrialsGOV 2007. *Open Label Study of 908/RTV in Combination With Other PIs for the Treatment of Multi PI-Experienced HIV Subjects*: *NCT00144833 / APV102002*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144833, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

23b. ClinicalTrialsGOV 2007. *Resistance to HIV Infection*: *NCT00069485 / 5R01AI047086-03*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00069485, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2, nicht E4.

24b. ClinicalTrialsGOV 2007. *Simple Once Daily Triple Regimen Including Tenofovir, Emtricitabine and Efavirenz in HIV-1 Infected Patients (ANRS 1207)*: *NCT00158457 / ANRS 1207 IMEA 025*. French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00158457, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

25b. ClinicalTrialsGOV 2007. *The Prevalence of Vitamin D Deficiency and Effects of Vitamin D Supplementation in HIV-1 Infected Patients*: *NCT00306410 / VIDI trial*. Radboud University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00306410, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1, A4, A5.

26b. ClinicalTrialsGOV 2007. *Virological and Clinical Anti-Hepatitis B Virus (HBV) Efficacy of Tenofovir and Emtricitabine in Patients With HIV/HBV co-Infection*: *NCT00127959 / IAT-0038-04*. International Antiviral Therapy Evaluation Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127959, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

27b. ClinicalTrialsGOV 2008. *A Comparison of Two Tests for Anti-HIV Drug Resistance*: *NCT00006490 / ACTG A5076 AACTG A5076*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006490, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2, nicht E4.

28b. ClinicalTrialsGOV 2008. *An Open-Label Study of Emtricitabine in Combination With Other Antiretroviral Agents in HIV Infected Pediatric Subjects*: *NCT00642291 / FTC-211*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642291,

abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

29b. ClinicalTrialsGOV 2008. *Combination Drug Treatment of Pediatric HIV Infection*: *NCT00001818 / 990118 99-C-0118*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001818, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

30b. ClinicalTrialsGOV 2008. *Correlation of HIV Levels With Clinical and Immunologic Outcome in Children Treated With Didanosine*: *NCT00026676 / 000130 00-C-0130*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00026676, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

31b. ClinicalTrialsGOV 2008. *Determination of HIV-1 Production by the Prostate*: *NCT00001584 / 970158 97-C-0158*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001584, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

32b. ClinicalTrialsGOV 2008. *HIV-1 Vaccine Test in Uninfected Adult Volunteers*: *NCT00009685 / 010079 01-I-0079*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00009685, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

33b. ClinicalTrialsGOV 2008. *Immunologic Control of Drug Resistant HIV*: *NCT00053404 / 1R01AI052745-01*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053404, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

34b. ClinicalTrialsGOV 2008. *SONETT: Switch Study to Once Daily HIV Treatment Regimen With Truvada*: *NCT00323687 / GS-DE-164-0106*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323687, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

35b. ClinicalTrialsGOV 2008. *Study to Evaluate the Replacement of Reverse Transcriptase Nucleoside/Nucleotide Inhibitors by Nevirapine in Patients on Triple Treatment With Analogues Only*: *NCT00415090 / TRIMUNE*. Hospital de Calella (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415090, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

36b. ClinicalTrialsGOV 2008. *Tenofovir DF + Efavirenz (TDF+EFV) Versus Tenofovir DF + Efavirenz + Lamivudine (TDF+EFV+3TC) Maintenance Regimen in Virologically Controlled Patients: COOL Trial*: *NCT00643968 / GS-FR-104-1016*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00643968, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

37b. ClinicalTrialsGOV 2008. *The Detection of Drug-Resistant HIV-1 in Taiwan*: *NCT00690001 / 200803084R*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00690001, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

38b. ClinicalTrialsGOV 2008. *Treatment Intensification for HIV Infected Patients With Multi-Drug Resistant Virus*: *NCT00102934 / 5R21AI055273-02 Protocol 834*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00102934, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

39b. ClinicalTrialsGOV 2009. *Beta-2 Microglobulin and Serum Cytokines x HAART*: *NCT00831207 / upeclin/HC/FMB-Unesp-19*. UPECLIN HC FM Botucatu Unesp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831207, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

40b. ClinicalTrialsGOV 2009. *CD4 Cell Recovery in HIV-1 Patients Comparing 2 Treatment Regimes*: *NCT00966160 / HIV-1999-LRE*. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966160, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

41b. ClinicalTrialsGOV 2009. *Chemokine Coreceptor 5 (CCR5) Antagonist GW873140 In R5-Tropic Treatment-Experienced HIV-Infected Subjects*: *NCT00297076 / CCR104456*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00297076, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

42b. ClinicalTrialsGOV 2009. *Drug Interaction Study Between Atovaquone and Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Patients*: *NCT00421473 / UMCN-AKF 06.02*. Radboud University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00421473, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1, A4.

43b. ClinicalTrialsGOV 2009. *Genotypic Resistant HIV Strains in Taiwan*: *NCT00954863 / 200905045R*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00954863, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2, nicht E4.

44b. ClinicalTrialsGOV 2009. *Incidence and Severity of Neuropsychiatric Adverse Events of Efavirenz Given as a Stepped Dosage vs. the Usual Dosage*: *NCT00556634 / SAEI_EFV*. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00556634, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

45b. ClinicalTrialsGOV 2009. *Sequential HIV Therapy in Treatment Resistant HIV-1 Infected Patients*: *NCT00128908 / 05IAT0061 2004040 - Dutch AIDS Fund*. Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00128908, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

46b. ClinicalTrialsGOV 2009. *Simplification From Protease Inhibitors to Raltegravir*: *NCT00941083 / HC0509*. Hospital Carlos III M. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941083, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

47b. ClinicalTrialsGOV 2010. *A Comparison of Virco(r)TYPE HIV-1 Testing Versus Expert Interpretation of Genotypic Results for Control of HIV-1 Replication*: *NCT00840762 / 07-118*. Ruth M. Rothstein CORE Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840762, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

48b. ClinicalTrialsGOV 2010. *A New Tablet Containing Two FDA-Approved Drugs In HIV-Infected Patients Who Have Not Received Prior Therapy*: *NCT00053638 / ESS30009*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053638, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

49b. ClinicalTrialsGOV 2010. *A Phase IIIb Study Comparing Two Boosted Protease Inhibitor-based HAART Regimens in HIV-infected Patients Experiencing Their First Virologic Failure While Receiving an NNRTI-containing HAART Regimen*: *NCT00135395 / AI424-103*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135395, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

50b. ClinicalTrialsGOV 2010. *A Study of an Investigational Regimen Combining FDA Approved HIV Drugs in HIV-Infected Subjects*: *NCT00363142 / LEX106430*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363142, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E6.

51b. ClinicalTrialsGOV 2010. *Abacavir/Lamivudine Versus Emtricitabine/Tenofovir Both In Combination With Lopinavir/Ritonavir For The Treatment Of HIV*: *NCT00244712 / EPZ104057*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244712, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

52b. ClinicalTrialsGOV 2010. *Clinical Trial to Assess the Efficacy of Darunavir/Ritonavir (DRV/r), Etravirine (ETV) and Raltegravir (MK-0518) in HIV Patients With Resistant Viruses*: *NCT00460382 / 2007-000670-23 ANRS 139 TRIO*. French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460382, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

53b. ClinicalTrialsGOV 2010. *Efficacy and Safety of Raltegravir (RAL) in Treatment-experienced HIV-1 Infected Adult Chinese Patients*: *NCT01201239 / RAL-001*. Shanghai Public Health Clinical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201239, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

54b. ClinicalTrialsGOV 2010. *Efficacy Safety Study Comparing 2 Doses of NVP After Initiating Rifampin-containing TB Therapy*: *NCT00476853 / HIV-NAT 033*. The HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476853, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

55b. ClinicalTrialsGOV 2010. *FREE Study: Efficacy and Toxicity of Trizivir*: *NCT00405925 / LTC-184-010403*. Rijnstate Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00405925, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

56b. ClinicalTrialsGOV 2010. *HIV-1 Viral Dynamics in Subjects Initiating Raltegravir Therapy*: *NCT00709397 / 2007-P-002410/1*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00709397, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

57b. ClinicalTrialsGOV 2010. *Induction-Maintenance With Atazanavir in HIV Naïve Patients (The INDUMA Study)*: *NCT00207142 / AI424-136*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00207142, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

58b. ClinicalTrialsGOV 2010. *Maraviroc (Celsentri) With Raltegravir and Darunavir/Ritonavir for the Treatment of Triple Class Failure in Adult HIV-1 Infected Patients*: *NCT01013987 / TERCETO*. The Huesped Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01013987, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

59b. ClinicalTrialsGOV 2010. *PREventing Progression of Adipose Tissue Redistribution*: *NCT00389194 / PR-0095_01 Eudract number: 2005-005672-33*. International Antiviral Therapy Evaluation Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00389194, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

60b. ClinicalTrialsGOV 2010. *Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine/Efavirenz Versus Combivir/Efavirenz in Antiretroviral-Naive HIV-1 Infected Subjects*: *NCT00112047 / GS-01-934*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112047, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

61b. ClinicalTrialsGOV 2010. *TMC114-C227: A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of TMC114 (Darunavir) With a Low Dose of Ritonavir as Monotherapy (no Other Anti-HIV Drugs Will be Given) in Patients Who Have Never Been Treated With Antiretrovirals (Anti-HIV Drugs) Previously*: *NCT00513513 / CR010612*. Tibotec Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513513, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

62b. ClinicalTrialsGOV 2010. *TMC125-C223: TMC125 in HIV-1 Infected Subjects*: *NCT00081978 / CR006736*. Tibotec Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081978, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

63b. ClinicalTrialsGOV 2010. *Trial of Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Optimized Background Therapy Versus Optimized Background Therapy Alone for the Treatment of Antiretroviral-Experienced NonCCR5-Tropic HIV-1 Infected Subjects*: *NCT00098748 / A4001029*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098748, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

64b. ClinicalTrialsGOV 2011. *A Long Term Safety Study of Apricitabine in HIV-infected Patients*: *NCT00686270 / AVX-303*. Avexa (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686270, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

65b. ClinicalTrialsGOV 2011. *A Long Term, Safety Study of Apricitabine in HIV-infected Subjects*: *NCT00367952 / AVX-201E*. Avexa (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00367952, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

66b. ClinicalTrialsGOV 2011. *A Study of Fuzeon (Enfuvirtide) With an Integrase Inhibitor Plus Optimized Background in Treatment-Experienced HIV-1 Infected Patients*: *NCT00488059 / ML20837*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00488059, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E6.

67b. ClinicalTrialsGOV 2011. *AVX754 (a New Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor [NRTI]) to Treat Drug-resistant HIV*: *NCT00126880 / AVX-201*. Avexa (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126880, abgerufen am:

01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

68b. ClinicalTrialsGOV 2011. *BMS-Reyataz Study in Treatment in Naive Subjects to Compare the Efficacy and Safety Between Boosted Reyataz and Kaletra When in Combination With Fixed Dose Truvada*: *NCT00272779 / AI424-138*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00272779, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

69b. ClinicalTrialsGOV 2011. *Efavirenz and Lamivudine/Zidovudine for Treatment-Naive HIV Infected People in Wenxi County, Shanxi Province, China*: *NCT00100594 / CIPRA CH 004*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100594, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

70b. ClinicalTrialsGOV 2011. *Effectiveness of Efavirenz-based Regimen in HIV-1-infected Patients With Nevirapine Hypersensitivity*: *NCT01044810 / BIDI-EFV*. Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044810, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

71b. ClinicalTrialsGOV 2011. *Efficacy of Adding Interleukin-2 to an Optimized Antiretroviral Regimen in HIV Patients in Therapeutic Failure (ANRS123)*: *NCT00113282 / 2004-001329-29 ANRS123*. French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00113282, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

72b. ClinicalTrialsGOV 2011. *Efficacy of Tenofovir-Emtricitabine and Efavirenz in HIV Infected Patients With Tuberculosis (ANRS129)*: *NCT00115609 / 2005-002470-30 ANRS129 BKVIR*. French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00115609, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

73b. ClinicalTrialsGOV 2011. *Etravirine Plus 2 Analogs in HIV-infected Patients*: *NCT01437241 / LFL-ETR-2010-01*. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437241, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

74b. ClinicalTrialsGOV 2011. *KIVEXA Vs TRUVADA, Both Administered With Efavirenz, In ART-Naive Subjects*: *NCT00549198 / CNA109586*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00549198, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

75b. ClinicalTrialsGOV 2011. *Once-daily Highly Active Antiretroviral Treatment Regimen Administration in HIV-1 Infected Children in Burkina Faso (ANRS 12103 BURKINAME)*: *NCT00122538 / ANRS 12103 BURKINAME*. French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00122538, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

76b. ClinicalTrialsGOV 2011. *Pharmacokinetic and Safety Study of Raltegravir and Atazanavir in a Once Daily Dose Regimen in HIV-1 Infected Patients*: *NCT00943540 /*

UMCN-AKF 08.07. Radboud University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00943540, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

77b. ClinicalTrialsGOV 2011. *Pharmacokinetics of Atazanavir/Ritonavir in HIV-1 Infected Pregnant Women*: *NCT00326716 / AI424-182*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00326716, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

78b. ClinicalTrialsGOV 2011. *Pilot Study Evaluating Interruption of Enfuvirtide (Fuzeon, T20) in Patients With Enfuvirtide Resistance*: *NCT00187551 / H8211-18804-05*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00187551, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

79b. ClinicalTrialsGOV 2011. *Ritonavir-boosted Lopinavir Monotherapy*: *NCT01002898 / 4/2551*. Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01002898, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

80b. ClinicalTrialsGOV 2011. *Safety Of VIRACEPT(r) 625mg Administered To HIV-Infected Women During Pregnancy*: *NCT00246610 / A4301017*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00246610, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

81b. ClinicalTrialsGOV 2011. *Screening Protocol To Determine Eligibility For Studies Of The Chemokine Coreceptor 5 (CCR5) Antagonist GW873140*: *NCT00123890 / CCR104627*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00123890, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

82b. ClinicalTrialsGOV 2011. *Study Of Chemokine Coreceptor 5 (CCR5) Antagonist GW873140 In R5/X4-Tropic Treatment-Experienced HIV-Infected Subjects*: *NCT00197197 / CCR104458*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00197197, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

83b. ClinicalTrialsGOV 2011. *TMC125-C227: A Phase II Randomized, Active-Controlled, Open Label Trial to Investigate the Efficacy and Tolerability of TMC125 in HIV-1 Infected Subjects, Who Are PI-Naive and With Documented Genotypic Evidence of NNRTI Resistance From Previous NNRTI Use*: *NCT00225303 / CR006730*. Tibotec Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00225303, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

84b. ClinicalTrialsGOV 2012. *A Phase I Concentration-Controlled Trial to Assess the Safety, Tolerance, Pharmacokinetics and Development of Decreased HIV-1 Susceptibility to the Combination of Atevirdine Mesylate (U-87201E), Zidovudine (AZT), and Didanosine (ddI)*: *NCT00000742 / ACTG 199 11175*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000742, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

85b. ClinicalTrialsGOV 2012. *A Pilot Study Of A Novel Treatment Regimen, Maraviroc + Ritonavir Boosted Atazanavir, In Treatment Naive HIV-Infected Patients*: *NCT00827112 / A4001078*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00827112, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

86b. ClinicalTrialsGOV 2012. *A Study of Didanosine Use Alone or in Combination With Zidovudine in Infants Exposed to or Infected With HIV*: *NCT00001049 / ACTG 239 11216*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001049, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

87b. ClinicalTrialsGOV 2012. *A Study to Evaluate Antiviral Activity of Darunavir + Ritonavir in HIV-1 Infected Adolescents*: *NCT00915655 / CR016312 TMC114-TiDP29-C230 2008-004631-37*. Tibotec Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915655, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

88b. ClinicalTrialsGOV 2012. *A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of HIV-1 LAI gp120 (an HIV Vaccine) Given With or Without HIV-1 MN rgp120 (Another HIV Vaccine) to HIV-Negative Volunteers*: *NCT00000868 / AVEG 028 10578*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000868, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

89b. ClinicalTrialsGOV 2012. *An Open-label Trial of the Effect of Valacyclovir on Plasma HIV-1 Levels Among HIV-1 Seropositive and HSV-1/2 Seronegative Persons*: *NCT01059084 / 37304-B*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059084, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

90b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Antiretroviral Resistance Detection by Ultrasensitive Pyrosequencing of the HIV-1 Genome and Virological Response to Antiretroviral Rescue Treatment*: *NCT01346878 / PRIUS-2*. Fundacio Lluita Contra la SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01346878, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

91b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Comparing the Safety, Effectiveness, and Tolerability of Three Anti-HIV Drug Regimens for Treatment-Naive Patients*: *NCT00050895 / A5142 10085 ACTG A5142 A5152s A5160s*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050895, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

92b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Comparison of New Anti-HIV Drug Combinations in HIV-Infected Children Who Have Taken Anti-HIV Drugs*: *NCT00001083 / ACTG 338 11309*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001083, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

93b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Comparison of Three Different Initial Treatments Without Protease Inhibitors for HIV Infection*: *NCT00013520 / A5095 10212 ACTG A5095 AACTG A5095 Substudy ACTG A5097s Substudy AACTG 5107s Substudy AACTG 5166s Substudy ACTG A5166s Substudy AACTG 5097s Substudy ACTG A5107s 5K24AI051966-03*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00013520, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

94b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Dual Versus Triple Protease Inhibitor Combinations, Including Ritonavir, in HIV Infected People*: *NCT00028366 / A5143 10681 ACTG A5143*

AACTG A5143 Substudy AACTG A5147S Substudy ACTG A5147S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028366, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

95b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Effect of Medication Diaries on Adherence to Highly Active Antiretroviral Drugs Among HIV-1 Infected Kenyan Children*: *NCT00194545 / 04-1519-D 02*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00194545, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

96b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Effect of Vaccination on Turnover of Lamivudine (3TC) Sensitive and Resistant Virus Populations in HIV-1-Infected Individuals*: *NCT00001080 / ACTG 340 11311*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001080, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

97b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Efficacy and Tolerance of the Switch From Enfuvirtine to Raltegravir in Antiretroviral Therapy Regimen in HIV Patients With Undetectable Viral Load*: *NCT00454337 / 2007-000162-20 ANRS 138 EASIER*. French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00454337, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

98b. ClinicalTrialsGOV 2012. *HIV-1 Infection Study of Once a Day Versus Twice a Day Protease Inhibitor in Antiretroviral Treatment Naive Adults*: *NCT00450580 / APV109141*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450580, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

99b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Induction/Simplification With Atazanavir + Ritonavir + Abacavir/Lamivudine Fixed-Dose Combination In HIV-1 Infection*: *NCT00440947 / EPZ108859*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440947, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

100b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Isoniazid Plus Antiretroviral Therapy to Prevent Tuberculosis in HIV-infected Persons*: *NCT00463086 / HAARTIPT07*. University of Cape Town (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00463086, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

101b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Monotherapy Versus Placebo Over 10 Days in Integrase Naive HIV-1 Infected Adults*: *NCT00398125 / GRZ107460*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00398125, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

102b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Tenofovir To Abacavir In Hiv-1-Infected Subjects With Loss Of Bone Mineral Density*: *NCT01153217 / OSTEOTENOFOVIR*. Germans Trias i Pujol Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153217, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

103b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Prospective Evaluation Among Patients Infected by HIV 1 in Virological Failure Owing to Lack of Compliance, of the Benefit in Terms of Compliance of an Optimised Antiretroviral Treatment With Enfuvirtide (Fuzeon) Associated With Two Active Molecules*: *NCT00937729 / 2008/122/HP*. University Hospital R. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937729, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

104b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Protease Inhibitor Monotherapy Versus Ongoing Triple-therapy in the Long Term Management of HIV Infection (PIVOT)*: *NCT01230580 / PIVOT 2007-006448-23*. Medical Research Council (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01230580, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

105b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Safety and Effectiveness of Lopinavir/Ritonavir in HIV Infected Infants*: *NCT00038480 / P1030 10041 PACTG P1030*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038480, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

106b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Second-line Treatment of HIV-1 With Ritonavir Boosted Atazanavir or Darunavir With an Optimized NRTI Backbone*: *NCT01605084 / AI424-493 2011-006186-18*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01605084, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

107b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Study Comparing Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) With a Nucleoside Sparing Regimen Consisting of Lopinavir/Ritonavir + Raltegravir (RAL)*: *NCT00711009 / M10-336 2008-000881-22*. Abbott (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711009, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

108b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Study of Lopinavir/ Ritonavir and Lamivudine Versus Standard Therapy in Naïve HIV-1 Infected Subjects*: *NCT01237444 / FH-10 GARDEL study*. Pedro Cahn (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237444, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

109b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Study of the Efficacy and Safety of Apricitabine, a New NRTI, to Treat Drug-resistant HIV Infection*: *NCT00612898 / AVX-301*. Avexa (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612898, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

110b. ClinicalTrialsGOV 2012. *The Effectiveness of Ritonavir Plus Zidovudine Plus Lamivudine in HIV-Infected Patients*: *NCT00001075 / ACTG 315 10688*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001075, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

111b. ClinicalTrialsGOV 2012. *The Safety and Effectiveness of Valacyclovir HCl in the Treatment of Herpes Simplex or Varicella/Zoster Infections in HIV-1 Infected Children*: *NCT00001054 / ACTG 253 11230*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001054,

abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

112b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Treatment Simplification by Darunavir/Ritonavir 800/100 mg Once a Day Versus a Triple Combination Therapy With Darunavir/Ritonavir*: *NCT00458302 / CR013159 TMC114HIV3006 2006-006437-40*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00458302, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

113b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Treatment Success and Failure in HIV-Infected Subjects Receiving Indinavir in Combination With Nucleoside Analogs: A Rollover Study for ACTG 320*: *NCT00000885 / ACTG 372 11333 ACTG 701 ACTG 702 ACTG 706*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000885, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

114b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Trial of Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Optimized Background Therapy Versus Optimized Background Therapy Alone for the Treatment of HIV-1 Infected Subjects*: *NCT00098722 / A4001028*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098722, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

115b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Trial of Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Optimized Background Therapy Versus Optimized Background Therapy Alone for the Treatment of HIV-1 Infected Subjects*: *NCT00098306 / A4001027*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098306, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

116b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Trial of Three Neonatal Antiretroviral Regimens for Prevention of Intrapartum HIV Transmission*: *NCT00099359 / NICHD/HPTN 040 (P1043)*. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099359, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

117b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Universal Use of EFV-TDF-FTC and AZT-3TC-LPV/r Combinations for HIV-1 PMTCT in Pregnant and Breastfeeding Women : a Phase 3 Trial*: *NCT00936195 / ANRS 12200 UMA*. French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936195, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

118b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Using Drug Levels and Drug Resistance Testing to Select Effective Anti-HIV Drug Combinations in Patients With Drug-resistant HIV*: *NCT00027339 / A5126 10079 ACTG A5126 AACTG A5126*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027339, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2, nicht E4.

119b. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Clinical Trial Comparing the Tolerability of Etravirine to Efavirenz in Combination With 2 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors in Treatment-naive HIV-1 Infected Patients*: *NCT00903682 / CR015751 TMC125VIR2038 2008-008655-42*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903682, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

120b. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Comparison of Two Anti-HIV Treatment Plans*: *NCT00005915 / CPCRA 064 11619*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005915, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

121b. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Phase 2 Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of TMC114/Ritonavir (Rtv) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Children and Adolescents*: *NCT00355524 / CR002797 TMC114-C212*. Tibotec Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00355524, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

122b. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Pilot Study of the Short-Term Effects of Antiretroviral Management Based on Plasma Genotypic Antiretroviral Resistance Testing (GART) Compared With Antiretroviral Management Without Plasma GART*: *NCT00000874 / CPCRA 046 11598*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000874, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

123b. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Randomized Trial of the Efficacy and Safety of a Strategy of Starting With Nelfinavir Versus Ritonavir Added to Background Antiretroviral (AR) Nucleoside Therapy in HIV-Infected Individuals With CD4+ Cell Counts Less Than or Equal to 200/mm3*: *NCT00000859 / CPCRA 042 11592*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000859, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

124b. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Simplification Study of Unboosted Reyataz With Epzicom (ASSURE)*: *NCT01102972 / 113734*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01102972, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

125b. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Study Comparing 4 Doses Of GW810781 Versus Placebo In HIV-Infected Patients*: *NCT00046332 / ITG20001*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046332, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

126b. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Study to Compare Brachial Artery Reactivity and Cardiovascular Risk of a Treatment Simplification by Darunavir/Ritonavir (DRV/r) 800/100 mg Versus a Triple Combination Therapy Containing DRV/r in HIV-1 Infected Patients*: *NCT01391013 / CR017575 TMC114HIV3017 TMC-C-07-IT-016*. Janssen-Cilag S.p.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01391013, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E4.

127b. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Study to Compare Effectiveness and Safety of Darunavir/Ritonavir (DRV/Rtv) 800mg/100mg Once Daily Versus DRV/Rtv 600mg/100mg Twice Daily in Early Treatment-Experienced HIV-1 Infected Patients (ODIN)*: *NCT00524368 / CR013783 TMC114-TiDP31-C229 2007-001939-61*. Tibotec Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00524368, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

128b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Double-method Comparative Study in Order to Predict the Use of Co-receptors From Type 1 HIV: Phenotypic Study (Trofile ESTA(r)) and Virologic Response to a CCR5 Antagonist in the Short Term*: *NCT01060618 / TROPISMVC 2008-007208-28*. Asociacion para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060618, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A6.

129b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Efavirenz and Lamivudine/Zidovudine for Treatment-Naive HIV Infected Adults in Senegal*: *NCT00100568 / CIPRA-SN-001 SN-CIPRA-001 10412*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100568, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

130b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Effects of Changing HIV Therapy at Lower Versus Higher Viral Loads*: *NCT00036465 / A5115 AACTG A5115 ACTG A5115 10933*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036465, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2, nicht E4.

131b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Efficacy and Safety of 2 Raltegravir Doses in Naive HIV-1-infected Patients Receiving Rifampin for Active Tuberculosis*: *NCT00822315 / ANRS 12180 REFLATE TB*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00822315, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

132b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Efficacy, Safety, and Tolerability of Cenicriviroc (CVC) in Combination With Truvada or Sustiva Plus Truvada in HIV 1-infected, Antiretroviral Treatment-naïve, Adult Patients Infected With Only CCR5-tropic Virus*: *NCT01338883 / TBR-652-2-202*. Tobira Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338883, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

133b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Factors Affecting Adherence to Anti-HIV Drug Regimens in Children and Adolescents*: *NCT00073424 / PACTG P1042s 10107*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073424, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

134b. ClinicalTrialsGOV 2013. *GePheRal: Clinical Validation of the Genotypic Diagnosis of Hiv-1 Resistance to Raltegravir by Parallel Analysis of the Genotype and Phenotype Profiles of Resistance*: *NCT01381328 / Gepheral Merck Sharp & Dohme Corp*. Università Vita-Salute San Raffaele (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381328, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

135b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Long-Term Data Collection From Participants in Adult AIDS Clinical Trials*: *NCT00001137 / ACTG A5001 1U01AI068636 AACTG A5001*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001137, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

136b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Maintenance Boosted Lopinavir Monotherapy Following Salvage Protease-inhibitor (PI) Based Regimen in HIV With Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTI) Based Regimen Failure*: *NCT01189695 / BIDI-MONO*. Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189695, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

137b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Nevirapine vs Ritonavir-boosted Lopinavir in ART Naive HIV-infected Adults in a Resource Limited Setting*: *NCT01772940 / Lubumbashi trial*. Centre Hospitalier Universitaire Saint Pierre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772940, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

138b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Non-interventional Study on Use of Darunavir With Ritonavir in Clinical Practice*: *NCT01375881 / CR017641 TMC114HIV4042*. Janssen-Cilag S.p.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375881, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

139b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Open Label Study of NVP+CBV Treatment in Women Who Have Received sdNVP for the pMTCT of HIV*: *NCT00144157 / 1100.1414*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144157, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

140b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Phase II Study on the Antiviral Activity and Safety of BILR 355 BS in HIV-1 Infected, NNRTI-treated Patients*: *NCT00294372 / 1188.31*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00294372, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

141b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults*: *NCT00708110 / 111521*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708110, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

142b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Prevention of HIV1 Mother to Child Transmission Without Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors in the Pre-partum Phase. ANRS 135 Primeva*: *NCT00424814 / 2006-006200-11 ANRS 135 PRIMEVA*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424814, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E4.

143b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Raltegravir-based Antiretroviral Therapy for Resistant HIV-1 Infection*: *NCT01844310 / CACT1215-01*. Peking Union Medical College (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844310, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

144b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Safety and Blood Levels of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV Infected Pregnant Women and Their Babies*: *NCT00120471 / HPTN 057 10143*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00120471, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

145b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and Emtricitabine/TDF in HIV Infected Pregnant Women and Their Infants*: *NCT00076791 / P394 10034 PACTG 394 IMPAACT 394*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00076791, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

146b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Study Comparing Efficacy and Safety of Darunavir Boosted With Ritonavir to HART With 2 NRTI and Darunavir Boosted With Ritonavir in HIV-1 Infected Patients ANRS136*: *NCT00421551 / 2006-005962-38 ANRS 136 MONOI*. French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00421551, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

147b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Switching the Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) or Protease Inhibitor (PI) to Maraviroc in HIV Subjects*: *NCT00966329 / MARAVI-SWITCH*. Germans Trias i Pujol Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966329, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

148b. ClinicalTrialsGOV 2013. *TMC125-TiDP2-C238: An Exploratory Pharmacokinetics, Safety and Anti-HIV Activity Study of Etravirine (ETR) When Given With Boosted Atazanavir (ATV/Rtv) at Two Different Doses and 1 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTI) in Treatment Experienced HIV Patients*: *NCT00896051 / CR016045 TMC125-TiDP2-C238*. Janssen R&D Ireland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00896051, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

149b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Trial Comparing Two Strategies of Vaccination Against Hepatitis B in HIV-infected Patients Non Responding to Primary Immunization (B-BOOST)*: *NCT00670839 / 2007-005023-15 ANRS HB04 B-BOOST*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670839, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

150b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Trial of Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Zidovudine/Lamivudine Versus Efavirenz in Combination With Zidovudine/Lamivudine*: *NCT00098293 / A4001026*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098293, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

151b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Virologic and Immunologic Activity of Continued Lamivudine (3TC) vs Delavirdine (DLV) in Combination With Indinavir (IDV) and Zidovudine (ZDV) or Stavudine (d4T) in 3TC-Experienced Subjects*: *NCT00000882 / ACTG 370 11332*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000882, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

152b. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Long Term Safety Study Of Lersivirine For The Treatment Of HIV-1 Infection In Subjects Who Have Completed Treatment With Lersivirine In Studies A5271015 And A5271022*: *NCT01254656 / A5271037*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254656, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

153b. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Post Marketing Surveillance Study Assessing the Long-term Efficacy and Safety of Aptivus Co-administered With Low-dose Ritonavir in Treatment Experienced Patients With HIV-1 Infection in the Daily Clinical Practice*: *NCT00976950 / 1182.147*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976950, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

154b. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Safety Study to Evaluate the Antiviral Activity of Darunavir in Combination With Ritonavir in HIV 1 Infected Children*: *NCT00919854 / CR012553 TMC114-TiDP29-C228*. Tibotec Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919854, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

155b. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Study Of Different Doses Of UK-453, 061 Plus Truvada Compared To Efavirenz Plus Truvada In Patients Who Have Not Been Previously Treated For HIV-1*: *NCT00824421 / A5271015*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824421, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

156b. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Study of the Long-Term Outcomes of HIV-Positive Patients*: *NCT00000932 / CPCRA 060 10110*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000932, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

157b. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Study of TMC278 in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected Patients, Who Are Not Treated With Antiretroviral Medicines*: *NCT00110305 / CR006760 TMC278-C204 R278474-C204*. Tibotec Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110305, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

158b. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Study to Assess the Long-term Safety and Tolerability of TMC114/Rtv in HIV-1 Infected Participants After Rolling-over From Other TMC114 Trials*: *NCT02187107 / CR005848 TMC114-C208*. Tibotec Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187107, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

159b. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of TMC435 Along With Pegylated Interferon Alpha-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) Triple Therapy in Chronic Hepatitis C Genotype-1 Infected Patients Co-infected With Human Immunodeficiency Virus-Type 1*: *NCT01479868 / CR018334 TMC435-TiDP16-C212*. Janssen R&D Ireland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479868, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

160b. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Etravirine Administered in Combination With Other Antiretroviral Agents in Antiretroviral Treatment-Experienced HIV-1 Infected Patients*: *NCT01422330 / CR017860 TMC125IFD3002 2010-023532-16*. Janssen R&D Ireland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422330, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

161b. ClinicalTrialsGOV 2014. *An Open-label Trial With TMC125 in Patients Who Have Virologically Failed in a DUET Trial (TMC125-C206 or TMC125-C216)*: *NCT00359021 / CR002740 TMC125-C217 TMC125-C206 TMC125-C216*. Tibotec Pharmaceuticals I.

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00359021, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

162b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Boceprevir in HIV-HCV Coinfected Patients Who Have Failed to a Previous Therapy With Peg-Interferon/Ribavirin*: *NCT01335529 / ANRS HC27 BOCEPREVIH*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335529, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

163b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Combivir And Maraviroc In Antiretroviral Naive Subjects In Russia*: *NCT01275625 / A4001101*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275625, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

164b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Comparison of Efficacy and Safety of Infant Peri-exposure Prophylaxis With Lopinavir/Ritonavir Versus Lamivudine to Prevent HIV-1 Transmission by Breastfeeding*: *NCT00640263 / ANRS 12174 PROMISE-PEP EDCTP : RCN 183600*. French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00640263, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2, nicht E4.

165b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Dose-Response Study of Ibalizumab (Monoclonal Antibody) Plus Optimized Background Regimen in Patients With HIV-1*: *NCT00784147 / TMB-202 Amendment 2*. TaiMed Biologics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784147, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

166b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Evaluation of a Lopinavir/Ritonavir Monotherapy vs a Triple Therapy as Maintenance Regimens in HIV-1 Infected Patients*: *NCT00946595 / 2009-009776-13 ANRS 140 DREAM*. French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946595, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

167b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Examining Factors That May Influence Resistance to HIV-1 Infection*: *NCT00351442 / CHAVI 002 10464*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351442, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

168b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Maraviroc Plus Darunavir/Ritonavir for Treatment-Naïve Patients Infected With R5-tropic HIV-1*: *NCT00993148 / MIDAS*. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993148, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

169b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Naïve HIV POC Monotherapy Trial*: *NCT00617526 / RDEA806-201*. Ardea Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00617526, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

170b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Optimisation of Primary HIV1 Infection Treatment(ANRS 147 OPTIPRIM)*: *NCT01033760 / 2009-014742-28 EudraCT*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and

Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033760, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

171b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Pharmacology of Antimalarial Therapy With or Without Antiretroviral Therapy*: *NCT01728961 / IMPAACT P1079 U01AI068632*. International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728961, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

172b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Safety and Effectiveness of the Oral HIV Entry Inhibitor Vicriviroc in HIV Infected Patients*: *NCT00082498 / A5211 10097 ACTG A5211 5K24AI051966-03*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082498, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

173b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Safety Study of Once a Day ART and Opiate Substitute*: *NCT00324688 / GS-MC-104-1015 GS-02-1015*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324688, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

174b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Study of Once Daily Elvucitabine Versus Lamivudine in Subjects With a Documented M184V Mutation*: *NCT00312039 / ACH443-014A*. Alexion Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00312039, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

175b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Study of Protease Inhibitor Regimen Switch in HIV-1 Infected Patients With Undetectable Viral Load to Prove the Non-inferiority of Once Daily Dose Regimen Versus the Current Twice Daily Regimen to Maintain the Viral Load Under the Limit of Detection*: *NCT00849160 / CREPATS 001*. Centre de Recherches et d'Etude sur la Pathologie Tropicale et le Sida (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849160, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

176b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Study to Evaluate Safety and Efficacy of UB-421 Antibody in HIV-1 Infected Adults*: *NCT01668043 / UBI Protocol A201 Protocol A201-HIV*. United Biomedical (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01668043, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A2.

177b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Switching Nevirapine Immediate Release(IR) Based Regimen to Nevirapine Extended Release (XR) Based Regimen in Human Immunodeficiency Virus One (HIV-1) Infected Patients*: *NCT00819052 / 1100.1526 2008-004681-55*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819052, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

178b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Tipranavir and Ritonavir vs. Saquinavir and Ritonavir Used With Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Single Protease Inhibitor-experienced HIV-1 Patients*: *NCT02239835 / 1182.4*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02239835, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

179b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Trial To Assess The Lipid-Lowering Effect Of Adding Tenofovir/Emtricitabine Co-Formulation Vs Placebo To Hiv-1-Infected Subjects With Dyslipidemia And Sustained Viral Load Suppression Under Monotherapy With Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors*: *NCT01458977 / TULIP*. Fundacio Lluita Contra la SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458977, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1, A2.

180b. ClinicalTrialsGOV 2014. *When to Start Anti-HIV Drugs in Patients With Opportunistic Infections*: *NCT00055120 / ACTG A5164 DAIDS-ES ID 10005*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055120, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

181b. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Comparison of Nelfinavir Plus Saquinavir Plus Delavirdine or 3TC/ZDV Versus Nelfinavir Plus 3TC/ZDV in HIV-Infected Patients*: *NCT00001094 / ACTG 374*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001094, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

182b. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Pilot Study Assessing the Integrase Inhibitor GSK1349572 in HIV-infected Persons With Virus Resistant to Raltegravir*: *NCT00950859 / 112961*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950859, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

183b. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naive Subjects*: *NCT01499199 / 116070*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499199, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

184b. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Study on the Safety and Effectiveness of Rilpivirine Hydrochloride (Edurant) Among Adult Filipino Patients With Human Immunodeficiency Virus Type-I Infection*: *NCT01692470 / CR100849 TMC278IFD4002 EDUPHLMA1*. Janssen Pharmaceutica (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692470, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

185b. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Study to Assess the Safety and Effectiveness of Darunavir for Treating Human Immunodeficiency Virus-Type I (HIV-1) Infection in Filipino Patients*: *NCT01726348 / CR014686 TMC114HIV4013 PRE-PHL-MA1 TMC-C-07-PH-007*. Janssen Pharmaceutica (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726348, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

186b. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Study to Treat Subjects With Telaprevir, Ribavirin, and Peginterferon Who Are Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus (HCV)*: *NCT01467479 / VX11-950-115*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467479, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

187b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Assessing HIV-Related Oral Mucosal Disease and Using Saliva to Measure Viral Load*: *NCT00959413 / ACTG A5254 1U01AI068636*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00959413, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

188b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Atazanavir/Ritonavir, Once Daily + Raltegravir, Twice Daily, Switch Study in HIV-1-Infected Patients*: *NCT01332227 / AI424-402 2009-017032-41*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332227, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

189b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Boceprevir Drug Combination for Hepatitis C Treatment in People With and Without HIV*: *NCT01443923 / 110253 11-I-0253*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01443923, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

190b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Comparison of Epzicom and Truvada for the Initial Once Daily HIV Treatment*: *NCT00544128 / IMCJ-H19-466 ET001*. International Medical Center of Japan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544128, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

191b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Directly Administered Antiretroviral Therapy (DAART) Among HIV-1infected Injecting Drug Users (IDUs) in Chennai, India*: *NCT00709007 / R01DA018577-03S1*. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00709007, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

192b. ClinicalTrialsGOV 2015. *HIV-1 Vaccine Test in Uninfected Adult Volunteers*: *NCT00045838 / 020279 02-I-0279*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045838, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

193b. ClinicalTrialsGOV 2015. *INNOVE Study: A Study of 3 Months Induction With Fuzeon (Enfuvirtide) + Optimized Background (OB) Versus OB Alone in HIV-1 Infected Patients With Virological Failure*: *NCT00615134 / ML21287*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00615134, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

194b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Management of Participants With Low-level Persistent Viremia (ANRS 161 L-VIR)*: *NCT02247687 / ANRS 161 L-Vir 2014-001663-13*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247687, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

195b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density*: *NCT01966822 / OSTEODOLU*. Fundacio Lluita Contra la SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966822, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

196b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Peripheral Body Fat Distribution After Switching Zidovudine and Lamivudine to Truvada*: *NCT00324649 / GS-ES-164-0154*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324649,

abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

197b. ClinicalTrialsGOV 2015. *PI or NNRTI as First-line Treatment of HIV in West Africa - the PIONA Trial*: *NCT01192035 / 11/CNES/2010*. University of Aarhus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01192035, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

198b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Progesterone Supplementation for HIV-positive Pregnant Women on Anti-Retrovirals*: *NCT02400021 / CTNPT025*. Mount Sinai Hospital C. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400021, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

199b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Raltegravir + Lopinavir/Ritonavir or Emtricitabine/Tenofovir for HIV Treatment Naive Subjects*: *NCT00654147 / A009*. Margaret A. Fischl M. D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00654147, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

200b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Safety and Effectiveness of Tenofovir Gel in the Prevention of Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection in Women and the Effects of Tenofovir Gel on the Incidence of Herpes Simplex Virus (HSV-2) Infection*: *NCT01386294 / FACTS 001*. CONRAD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386294, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

201b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Safety and Efficacy of Tenofovir DF in HIV-1 Infected Adolescents Failing Their Current Antiretroviral Therapy*: *NCT00352053 / GS-US-104-0321*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00352053, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

202b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Safety, Tolerability, Drug Interactions, and Antiviral Activity of Rilpivirine in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Children Less Than 12 Years of Age*: *NCT01975012 / P1111 11902*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975012, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

203b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Salvage Treatment, Resistance Testing, and Withdrawal of Anti-HIV Drugs for HIV Patients Failing Current Anti-HIV Treatment*: *NCT00011128 / ACTG A5086 AACTG A5086 Substudy AACTG A5100s Substudy AACTG A5104s*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00011128, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E7.

204b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Study Of Investigational Regimen Combining FDA Approved HIV Drugs In HIV Subjects Experiencing Early Virologic Failure*: *NCT00038506 / ESS 30005*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038506, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

205b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Tablet Regimen of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Compared With a Single Tablet Regimen of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-*

1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults: *NCT01309243 / GS-US-264-0110*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309243, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

206b. ClinicalTrialsGOV 2015. *The Biology of HIV Transmission*: *NCT00001092 / AI-05-007 UCSD Project 98-0776 AEHIV 007 AIEDRP AI-05-007*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001092, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

207b. ClinicalTrialsGOV 2015. *The First Failure Study*: *NCT01118871 / FAST1.0*. Imperial College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118871, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

208b. ClinicalTrialsGOV 2015. *The TMC125-C214 Study Provides Early Access to TMC125 for HIV-1 Infected Patients Who Have Failed Multiple Antiretroviral Regimens and Will Also Gather Information on the Long-term Safety and Tolerability of TMC125 Combined With Other Antiretroviral Drugs*: *NCT00354627 / CR002743 TMC125-C214*. Tibotec Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354627, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

209b. ClinicalTrialsGOV 2015. *TMC125-TiDP35-C213: Safety and Antiviral Activity of Etravirine (TMC125) in Treatment-Experienced, HIV Infected Children and Adolescents*: *NCT00665847 / CR002746 TMC125-TiDP35-C213 2007-007086-21*. Tibotec Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00665847, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

210b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Towards HIV Functional Cure*: *NCT01876862 / ORVACS 012*. Objectif Recherche Vaccins SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876862, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

211b. ClinicalTrialsGOV 2016. *4 Consecutive Days on Treatment Followed by 3 Days Off Treatment, in HIV Patients*: *NCT02157311 / ANRS162-4D 2014-000146-29*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157311, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

212b. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Phase 2b Evaluation of Daclatasvir/Sofosbuvir in Non-Cirrhotic Treatment Naive Subjects With Genotype 1, 2, 3 and 4 Chronic Hepatitis C Virus Coinfected With Human Immunodeficiency Virus (HIV-1)*: *NCT02556086 / AI444-378 2015-003467-12*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556086, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

213b. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen*: *NCT01328041 / 112574*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328041, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

214b. ClinicalTrialsGOV 2016. *An Efficacy and Safety Study of Telaprevir in Patients Infected With Both Chronic Hepatitis C Virus (HCV-1) and Human Immunodeficiency Virus (HIV-1)*: *NCT01513941 / CR100778 VX-950HPC3008 2011-004928-35*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513941, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

215b. ClinicalTrialsGOV 2016. *BLQ Study: A Study of a Protease Inhibitor With Fuzeon (Enfuvirtide) in Treatment-Experienced Patients With HIV-1*: *NCT00326963 / ML19712*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00326963, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E6.

216b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Comparative Trial Of Maraviroc Versus Emtricitabine/Tenofovir Both With Darunavir/Ritonavir In Antiretroviral-Naive Patients Infected With CCR5 Tropic HIV 1*: *NCT01345630 / A4001095 2010-021785-30*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345630, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

217b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Controlled Clinical Trial of Antiviral Cytotoxic T Lymphocyte (CTL) Infusion Following Combination Antiretroviral Drug Therapy for Asymptomatic HIV-1 Infection*: *NCT00000875 / SPIRAT 3*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000875, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

218b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Early Access of MK0518 in Combination With an Optimized Background Antiretroviral Therapy (0518-023)*: *NCT00377065 / 0518-023 MK0518-023 2006_031*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00377065, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E7.

219b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Efficacy of Atazanavir/Ritonavir Monotherapy as Maintenance in Patients With Viral Suppression*: *NCT01511809 / MODAt*. Ospedale San Raffaele (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511809, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

220b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Efficacy, and Safety Study of Optimized Background Antiretroviral Regimen (OB) in Combination With Enfuvirtide in the Treatment-Experienced Participants With Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infection*: *NCT02733419 / ML18242*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733419, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

221b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Endothelial Function, Lipoproteins, and Inflammation With Low HDL Cholesterol in HIV: ER Niacin Versus Fenofibrate*: *NCT01426438 / ACTG A5293 1U01AI068636*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426438, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

222b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Evaluating Once Daily Etravirine in Treatment-Naive Adults With HIV Infection*: *NCT00959894 / 08-2070*. University of North Carolina, Chapel Hill (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00959894, abgerufen

am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

223b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Immune and Viral Outcomes of HIV-1 Therapy Interruption*: *NCT00051818 / 5R01AI048398-01 AI048398*. The Wistar Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051818, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

224b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Immuno-stimulation With Maraviroc Combined to Antiretroviral Therapy in Advanced Late Diagnosed HIV-1 Infected Patients*: *NCT01348308 / 2010-022293-14 ANRS 146 OPTIMAL*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01348308, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

225b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Maraviroc Switch Collaborative Study*: *NCT01384682 / 2011-01-MAR*. Kirby Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384682, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

226b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Elvitegravir Versus Raltegravir*: *NCT00708162 / GS-US-183-0145 2007-004225-26*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708162, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

227b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD)*: *NCT02067767 / RC13_0230*. Nantes University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067767, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

228b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Optimizing Treatment for Treatment-Experienced, HIV-Infected People*: *NCT00537394 / A5241 10395 ACTG A5241 OPTIONS*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537394, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

229b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Prevention of Perinatal Transmission of HIV-1 Without Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*: *NCT02738502 / ANRS 168 MONOGEST*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738502, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

230b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Renal Transplantation and Raltegravir in HIV-Infected Patients*: *NCT01453192 / 2011-001004-35 ANRS 153 TREVE*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01453192, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

231b. ClinicalTrialsGOV 2016. *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*:

NCT00892437 / GS-US-216-0105. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00892437, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

232b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Safety and Efficacy of Cobicistat-boosted Darunavir in HIV Infected Adults*: *NCT01440569 / GS-US-216-0130 2011-003501-22*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440569, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

233b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Safety, Efficacy and Dose-response Study of BMS-986001 in Subjects With HIV-1 Infection Who Are Treatment-naive*: *NCT01489046 / AI467-003 2011-003329-89*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489046, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

234b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Study of Options for Second-Line Effective Combination Therapy (SELECT)*: *NCT01352715 / ACTG A5273 1U01AI068636 5UM1AI068634*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01352715, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

235b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Surveillance of Kaletra in Korean Patients*: *NCT01083173 / P11-068*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01083173, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

236b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Testing the Effect of Raltegravir on Persistent de Novo HIV Infection in Virologic Responders to Antiretroviral Therapy*: *NCT02611895 / 9503*. University Hospital M. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611895, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

237b. ClinicalTrialsGOV 2016. *TMC278-TiDP6-C209: A Clinical Trial in Treatment Naive HIV-1 Patients Comparing TMC278 to Efavirenz in Combination With Tenofovir + Emtricitabine*: *NCT00540449 / CR002689 TMC278-TIDP6-C209*. Tibotec Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540449, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

238b. ClinicalTrialsGOV 2016. *TMC278-TiDP6-C215: A Clinical Trial in Treatment Naive HIV-subjects Patients Comparing TMC278 to Efavirenz in Combination With 2 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors*: *NCT00543725 / CR002704 TMC278-TIDP6-C215*. Tibotec Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543725, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

239b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Treatment Substitution With PRO 140 Monotherapy in Adult Subjects With HIV-1 Infection*: *NCT02175680 / PRO 140_CD 01*. CytoDyn, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175680, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

240b. ClinicalTrialsGOV 2017. *48-Week Study Of GW433908 And Ritonavir Or GW433908 Alone, Twice Daily In Pediatric Patients With HIV Infection*: *NCT00089583 / APV29005*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089583,

abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

241b. ClinicalTrialsGOV 2017. *A 48 Week Study Comparing Treatment With Saquinavir + Lopinavir/Ritonavir in Combination With Enfuvirtide HAART Versus Saquinavir + Lopinavir/Ritonavir + Other Nucleoside Combinations to See the Efficacy of These Treatments in Patients Infected With HIV-1*: *NCT00100984 / ML18021*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100984, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E7.

242b. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Clinical Study Of An Investigational Regimen Including Marketed HIV Drugs In HIV-1 Pediatric Subjects Ages 2-18 Years*: *NCT00040664 / APV 20003*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00040664, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

243b. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Clinical Trial Comparing the Efficacy of Darunavir/Ritonavir Monotherapy Versus a Triple Combination Therapy Containing Darunavir/Ritonavir and 2 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors in Patients With Undetectable Plasma HIV-1 RNA on Current Treatment*: *NCT01448707 / CR018370 TMC114IFD3003 2011-001635-23 PROTEA*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448707, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

244b. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Dose Ranging Study Of GW640385 Boosted With Ritonavir (Rtv) In Comparison To A RTV-Boosted Protease Inhibitor (PI) In HIV-1 Infected PI-Experienced Adults*: *NCT00242879 / HPR20001*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242879, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

245b. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Multipart, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/r/ABT-267 With and Without ABT-333 Coadministered With and Without Ribavirin in Adult With Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 Coinfection*: *NCT01939197 / M14-004 2012-005143-24*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

246b. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen*: *NCT02105987 / 201147*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105987, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

247b. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Pilot Study of MONOtherapy of DOlutegravir in HIV-1 Virologically Suppressed Patients*: *NCT02572947 / PRD-13-2015-I*. Calmy Alexandra (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572947, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

248b. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Safety and Immunogenicity Study of a Plasmid DNA Prime and MVA Boost Vaccine in HIV-1 Infected Adults on ART*: *NCT01378156 / GV-TH-*

01. GeoVax, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378156, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

249b. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study Comparing The Safety, Tolerability and Efficacy of Trizivir VS Combivir & Atazanavir In Subjects With HIV*: *NCT00082394 / 100327*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082394, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

250b. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study of a Nucleoside Sparing Regimen in HIV-1 Infected Patients With Detectable Viremia*: *NCT02542852 / Dolatav Study*. Castagna Antonella (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542852, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

251b. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study Of Maraviroc In HIV Co-Infected Subjects With Hepatitis C And/Or Hepatitis B*: *NCT01327547 / A4001098 2010-021994-35*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01327547, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

252b. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Trial Evaluating Maintenance Therapy With Lamivudine (Epivir(r)) and Dolutegravir (Tivicay(r)) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected Patients Virologically Suppressed With Triple Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) (ANRS 167 Lamidol)*: *NCT02527096 / ANRS 167 Lamidol 2015-001492-44*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02527096, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

253b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Adherence to Dolutegravir and Outcome*: *NCT02878642 / 13-184*. University Hospital C. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878642, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

254b. ClinicalTrialsGOV 2017. *An Observational Study of Long-term Outcomes of HIV-1 Infection in Persons Who Become HIV-1 Infected After Enrollment in HIV-1 Vaccine Trials*: *NCT03337906 / HVTN 802*. HIV Vaccine Trials Network (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03337906, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

255b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study*: *NCT02211482 / FH-18*. The Huesped Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211482, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

256b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Dose-finding Study of GSK2248761 in Antiretroviral Therapy-experienced Subjects With NNRTI-resistant HIV Infection*: *NCT01199731 / 113399*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199731, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

257b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Dose-finding Study of GSK2248761 in Antiretroviral Therapy-Naive Subjects (SIGNET)*: *NCT01231555 / 113404*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231555, abgerufen am:

01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

258b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Evaluation of a Dose Reduction of Darunavir (400 mg/d) in Virologically Suppressed HIV-1 Patients*: *NCT02384967 / ANRS 165 DARULIGHT*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384967, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

259b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Evaluation of Three Strategies of Second-line Antiretroviral Treatment in Africa (Dakar - Bobo-Dioulasso - Yaoundé)*: *NCT00928187 / ANRS12169 2LADY*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928187, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

260b. ClinicalTrialsGOV 2017. *GW640385 Plus Ritonavir And NRTIs For 48 Weeks In HIV-1 Infected Adults*: *NCT00257621 / HPR10006*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00257621, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

261b. ClinicalTrialsGOV 2017. *GW873140 In Combination With Combivir In HIV Infected Subjects*: *NCT00104429 / 102881*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104429, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

262b. ClinicalTrialsGOV 2017. *GW873140 In Combination With Kaletra In HIV Infected Subjects*: *NCT00102778 / 100136*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00102778, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

263b. ClinicalTrialsGOV 2017. *HIV Non-Occupational Post-Exposure Prophylaxis*: *NCT01855867 / QUAD IND: 116,967*. Kenneth H. Mayer M. D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855867, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

264b. ClinicalTrialsGOV 2017. *HIV-1 Resistance at Screening for HIV Prevention Studies*: *NCT01204814 / MTN-009 5U01AI068633-04*. Microbicide Trials Network (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204814, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

265b. ClinicalTrialsGOV 2017. *HIV-1 Vaccine Booster in Previously Immunized Uninfected Adult Volunteers*: *NCT00102089 / 050081 05-I-0081*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00102089, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

266b. ClinicalTrialsGOV 2017. *HIV-1 Vaccine Test in Uninfected Adult Volunteers*: *NCT00047931 / 030022 03-I-0022*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00047931, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

267b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Immunogenicity Study of Vacc-4x Versus Placebo in Patients Infected With HIV*: *NCT00659789 / CT-BI Vacc-4x 2007/1 2007-006302-13 13619*. Bionor Immuno AS (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659789, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

268b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Molecular Diversity of HIV-1 Group O Strains and Treatment Management in Cameroon*: *NCT00658346 / ANRS 12168 DYNA M-O*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00658346, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

269b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Observational, Retrospective Analysis in HIV-1 Infected Patients. (ORASWIRAL)*: *NCT02708342 / ORASWIRAL*. Ospedale San Raffaele (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02708342, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

270b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pegylated Interferon Alfa-2a Maintenance Therapy and Liver Disease Progression in People Infected With Both HIV and Hepatitis C Virus (HCV)*: *NCT00078403 / A5178 10008*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078403, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

271b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pharmacokinetics of Atazanavir /Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance Regimen*: *NCT02566707 / UMCN-AKF 14.08*. Radboud University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566707, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

272b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Primary Infection Cohort*: *NCT03148964 / ANRS CO6 PRIMO*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03148964, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

273b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Rilpivirine in Virologically Suppressed Adolescents*: *NCT03033368 / RPV*. Mahidol University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033368, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

274b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Strategy for Maintenance of HIV Suppression With Once Daily Integrate Inhibitor+Darunavir/Ritonavir in Children*: *NCT02383108 / SMILE (PENTA 17)*. PENTA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383108, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

275b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study Of An Investigational Regimen Including FDA Approved HIV Drugs In HIV-Infected Pediatric Subjects*: *NCT00071760 / APV20002*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00071760, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

276b. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects*: *NCT00951015 / 112276*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951015, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

277b. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Phase 2B Multicenter, Randomized, Comparative Trial Of UK-453,061 Versus Etravirine In Combination With Darunavir/Ritonavir And A Nucleos(t)Ide Reverse Transcriptase Inhibitor For The Treatment Of Antiretroviral Experienced HIV-1 Infected Subjects With Evidence Of NNRTI Resistant HIV-1*: *NCT00823979 / A5271022 2007-004392-19*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00823979, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

278b. ClinicalTrialsGOV 2018. *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*: *NCT00855335 / CR015442 TMC114HIV3015*. Janssen Scientific Affairs L. L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855335, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

279b. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study of the Safety, Tolerability, and Antiretroviral Activity of Raltegravir (MK-0518) in Combination With Other Antiretroviral Therapies in Russian Children and Adolescents Infected With Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) (MK-0518-248)*: *NCT01717287 / 0518-248*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717287, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

280b. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Experimental Drugs ABT- 493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus -1 Coinfection (EXPEDITION-2)*: *NCT02738138 / M14-730 2015-005577-20*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738138, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

281b. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study to Investigate the Influence of Hepatic Insufficiency on the Pharmacokinetics of Doravirine (MK-1439) (MK-1439-019)*: *NCT02089659 / 1439-019 MK-1439-019*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089659, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E4.

282b. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily*: *NCT01227824 / 113086*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

283b. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial)*: *NCT01263015 / 114467*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263015, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

284b. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Trial to Confirm a Sustained Virological Suppression Defined as HIV-RNA <50 Copies/ml of 3 Different Doses of Fozivudine in Context to a Standard Zidovudine Based Antiretroviral Therapy Regimen*: *NCT01714414 / LMU-IMPH-FATI-01*. Michael Hoelscher (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01714414, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E4.

285b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Antiretroviral Treatment Taken 4 Days Per Week Versus Continuous Therapy 7/7 Days Per Week in HIV-1 Infected Patients*: *NCT03256422 / ANRS 170 - QUATUOR*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256422, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

286b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Bone, Immunologic, and Virologic Effects of a Antiretroviral Regimen*: *NCT01400412 / ACTG A5303 1U01AI068636*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01400412, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

287b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Capacity of the Dual Combination Raltegravir/Etravirine to Maintain Virological Success in HIV-1 Infected Patients of at Least 45 Years of Age-ANRS 163 ETRAL*: *NCT02212379 / 2014-000828-24 ANRS 163 ETRAL*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02212379, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

288b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Darunavir/Ritonavir + Lamivudine Versus Darunavir/Ritonavir +Emtricitabine/Tenofovir in Naïve HIV-1 Infected Subjects*: *NCT02770508 / FH-15*. The Huesped Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770508, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

289b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects*: *NCT01449929 / 114915*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449929, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

290b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients*: *NCT02582684 / ACTG A5353 2UM1AI068636*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582684, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

291b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Dose-finding Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-naive Adults*: *NCT02415595 / 205891 2013-005487-26 AI468-038*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415595, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

292b. ClinicalTrialsGOV 2018. *DRIVESHAFT: Darunavir/Ritonavir In HIV-infected Virologically-suppressed Experienced Subjects*: *NCT01423812 / TMC114HIV4063*. Ruth M. Rothstein CORE Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01423812, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

293b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Early Simplified: A Trial to Compare the Efficacy of Standard of Care Combination Antiretroviral Therapy With a Simplified Dolutegravir Monotherapy in Patients With a Primary HIV-1 Infection*: *NCT02551523 / KEK-ZH-Nr. 2015-0288*. University of Zurich (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551523, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

294b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya(r)) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults*: *NCT02071082 / GS-US-292-1249*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

295b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 or 4 HCV and HIV-1 Co-infection*: *NCT02073656 / GS-US-337-0115*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073656, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

296b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy, Safety and Optimal Dose of VM-1500 in Comparison to Efavirenz Added to Standard-of-care Antiretroviral Therapy*: *NCT02489461 / HIV-VM1500-04*. Viriom (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489461, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

297b. ClinicalTrialsGOV 2018. *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*: *NCT02707601 / GS-US-366-1992 2014-004545-27*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707601, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

298b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Evaluation of the Efficacy and Safety Between Two Antiretroviral Regimens, in HIV-1-infected Treatment-naïve Subjects With Low CD4 Counts*: *NCT01928407 / IMEA 040-DATA*. Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée - Fondation Internationale Léon M'Ba (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928407, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

299b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Fosamprenavir Versus Other Protease Inhibitors*: *NCT00094523 / 100290*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094523, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

300b. ClinicalTrialsGOV 2018. *High Dose Vitamin D and Calcium for Bone Health in Individuals Initiating HAART*: *NCT01403051 / ACTG A5280 1U01AI068636*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403051, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

301b. ClinicalTrialsGOV 2018. *HIV Attachment Inhibitor to Treat Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infections*: *NCT01384734 / 205889 AI438-011*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384734, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

302b. ClinicalTrialsGOV 2018. *HIV Treatment Reinitiation in Women Who Received Anti-HIV Drugs to Prevent Mother-to-Child Transmission of HIV*: *NCT00442962 / ACTG A5227 1U01AI068636*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00442962, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

303b. ClinicalTrialsGOV 2018. *HIV-Resistant Gene Modified Stem Cells and Chemotherapy in Treating Patients With Lymphoma With HIV Infection*: *NCT02343666 / 2673.00 NCI-2014-02395 2673 P30CA015704 R01HL116217*. Fred Hutchinson Cancer Research Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343666, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

304b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Nine Month Course of Anti-HIV Medications for People Recently Infected With HIV*: *NCT00090779 / ACTG A5217 1U01AI068636 AIEDRP AIN503*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00090779, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

305b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Optimizing Pediatric HIV-1 Treatment in Infants With Prophylactic Exposure to Nevirapine, Nairobi, Kenya*: *NCT00427297 / STUDY00002049 2R01HD023412-16 06-1886-D 02*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00427297, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

306b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Optimizing Pediatric HIV-1 Treatment, Nairobi, Kenya*: *NCT00428116 / STUDY00001675 R01HD023412*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00428116, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

307b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Pioglitazone Before Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Infection in HIV/HCV-Coinfected Patients With Insulin Resistance*: *NCT00665353 / ACTG A5239 1U01AI068636*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00665353, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

308b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Post-approval Observational Study of Elpida(r) in the First Line Therapy for HIV-1 Infected Patients With Background Standard ART*: *NCT03706950 / HIV-VM1500-06*. Viriom (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706950, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

309b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Prospective Evaluation of Anti-retroviral Combinations for Treatment Naive, HIV Infected Persons in Resource-limited Settings*: *NCT00084136 / ACTG A5175 1U01AI068636 PEARLS A5185s 5K24AI051966-03*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084136, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

310b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Raltegravir Versus Efavirenz in Naive HIV-1-infected Patients Receiving Rifampin for Active Tuberculosis*: *NCT02273765 / ANRS 12300 REFLATE TB2*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02273765, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

311b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Randomized, Double-Blind Study Comparing Dexelvucitabine (DFC) to Lamivudine (3TC) in Subjects With Resistance to NRTIs, PIs, and NNRTIs*: *NCT00300573 / INCB 08721-204 EudraCT #:2006-000096-16*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00300573, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.
312b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Rifampin-Based Tuberculosis Treatment Versus Rifabutin-Based Tuberculosis Treatment in Persons With HIV*: *NCT01601626 / ACTG A5290 1U01AI068636*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01601626, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.
313b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Safety and Effectiveness of Raltegravir Plus Darunavir/Ritonavir in Treatment-Naive HIV-Infected Adults*: *NCT00830804 / ACTG A5262 1U01AI068636*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00830804, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.
314b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Safety and Pharmacokinetics (PK) of Raltegravir in HIV (Human Immunodeficiency Virus)-Infected Children and Adolescents*: *NCT00485264 / P1066 10495 IMPAACT P1066*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00485264, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.
315b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Safety and Tolerability Study to Evaluate Lower Dose of GSK2248761 in Antiretroviral Treatment-Naive HIV-1 Infected Adults*: *NCT00945282 / 113020*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00945282, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.
316b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Simplification Study of HIV-1 Infected Patients With Virological Suppression Under the Combination of Lamivudine (150 mg BID) Plus Raltegravir (400 mg BID) Switching to Lamivudine (300 mg QD) Plus Raltegravir (1200 mg QD) : Roll-over Study of the RALAM*: *NCT03311945 / 2017-000986-60*. David Garcia Cinca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311945, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.
317b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Sofosbuvir-Containing Regimens Without Interferon For Treatment of Acute Hepatitis C Virus (HCV) Infection*: *NCT02128217 / ACTG A5327 UM1AI068636*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128217, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.
318b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Strategy-confirming Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-experienced Adults*: *NCT02386098 / 205892 AI468-048*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386098, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.
319b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elivitegravir*: *NCT01568892 / 116529*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568892,

abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

320b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study Evaluating the Efficacy of a Reduced Dose Atazanavir in HIV-1-infected Patients*: *NCT02473328 / CREPATS 003*. Centre de Recherches et d'Etude sur la Pathologie Tropicale et le Sida (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02473328, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

321b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study Of Chemokine Coreceptor 5 (CCR5) Antagonist GW873140 In R5-Tropic Treatment-Experienced HIV-Infected Subjects*: *NCT00197145 / CCR102709*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00197145, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

322b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study To Evaluate Long Term Maintenance With TRIZIVIR After Boosted Protease Inhibitor (PI) Or Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) In HIV-1 Infected Adults*: *NCT00449436 / 103441*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449436, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

323b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of TiviCAY(r) Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected Patients*: *NCT02596334 / CHRO 2015-03*. Centre Hospitalier Régional d'Orléans (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596334, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

324b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study to Evaluate the Safety and Effect of HIVconsv Vaccines in Combination With Histone Deacetylase Inhibitor Romidepsin on the Viral Rebound Kinetic After Treatment Interruption in Early Treated HIV-1 Infected Individuals*: *NCT02616874 / BCN02-Romi*. IrsiCaixa (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616874, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

325b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study With Dual Therapy Including Lamivudine (300 mg QD) Plus Raltegravir (1200 mg QD) in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Patients Experiencing Inconvenience, Toxicity, Negative Impact on Co-morbidities or Risk of Drug-drug Interactions With Their Current Regimen*: *NCT03333083 / 2017-000985-31*. David Garcia Cinca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333083, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

326b. ClinicalTrialsGOV 2018. *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)*: *NCT03493568 / Be-OnE Study*. Ospedale San Raffaele (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493568, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

327b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Switching From Efavirenz/Atripla to Rilpivirine Among Patients With Neurocognitive or Neuropsychological Side Effects*: *NCT02042001 / IN-IT-264-1331*. AZIENDA OSPEDALIERA SAN GERARDO DI MONZA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042001, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

328b. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Intensified Treatment Monitoring Strategy to Prevent Accumulation of Drug Resistance (ITREMA) Trial*: *NCT03357588 / 69/2015*. UMC Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357588, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

329b. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Combination Efficacy Study in Africa of Two DNA-MVA-Env Protein or DNA-Env Protein HIV-1 Vaccine Regimens With PrEP*: *NCT04066881 / PV1*. MRC/UVRI Uganda Research Unit on Aids (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066881, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

330b. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Dose-Ranging Study to Compare Doravirine (MK-1439) Plus TRUVADA(r) Versus Efavirenz Plus TRUVADA(r) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Participants (MK-1439-007)*: *NCT01632345 / 1439-007 MK-1439-007 2012-001573-93*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632345, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

331b. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial, Followed by Single-arm Treatment of PRO 140 in Combination w/ Optimized Background Therapy in Treatment-Experienced HIV Subjects*: *NCT02483078 / PRO 140_CD 02*. CytoDyn, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483078, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

332b. ClinicalTrialsGOV 2019. *A5288/MULTI-OCTAVE: Management Using Latest Technologies to Optimize Combination Therapy After Viral Failure*: *NCT01641367 / ACTG A5288 1U01AI068636*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641367, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2, nicht E4.

333b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Albuvirtide and 3BNC117 as Long-Acting Maintenance Therapy in Virologically Suppressed Subjects*: *NCT03719664 / ABT-3BNC117_201*. Frontier Biotechnologies Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719664, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

334b. ClinicalTrialsGOV 2019. *An Extension of Protocol PRO 140_CD01 TS Study*: *NCT02355184 / PRO 140_CD 01-Extension*. CytoDyn, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02355184, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

335b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Antiretroviral Therapy (ART) Alone or With Delayed Chemo Versus ART With Immediate Chemo for Limited AIDS-related Kaposi's Sarcoma*: *NCT01352117 / ACTG A5264 1U01AI068636 AMC 067*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01352117, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

336b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Antiretroviral Treatment Guided by Proviral Genotype: Pilot Trial of Proof of Concept*: *NCT03539224 / ART-PRO 2017-000151-10*. Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539224, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

337b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Assess Therapeutic Efficacy and Emergence of HIV Drug Resistance Following Initiation of TLD*: *NCT04050449 / ACTG A5381 UM1AI068636*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050449, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

338b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Assessing Virologic Success and Metabolic Changes in Patients Switching From a TDF to TAF Containing Antiretroviral Therapy Regimen*: *NCT03646370 / 18G.433*. Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646370, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

339b. ClinicalTrialsGOV 2019. *B/F/TAF Switch Study for HIV-HBV Coinfection*: *NCT03797014 / HP00083844*. University of Maryland B. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797014, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

340b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Biktarvy for Non-Occupational Post-Exposure Prophylaxis (nPEP)*: *NCT03499483 / 1141260-1*. Fenway Community Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499483, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

341b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Cartography of Virologic Reservoir Related to Antiretroviral Concentrations in HIV-1 Chronic Patients Treated by a First Line Treatment Containing Dolutegravir and Associated Nucleoside / Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors Backbone*: *NCT04133012 / ANRS EP64 DOLUVOIR*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133012, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

342b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Clinical Epidemiology Cohort Study for Patient Living With HIV*: *NCT04061889 / VGHKS19-CT4-02*. Kaohsiung Veterans General Hospital. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061889, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A5.

343b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Community Based Antiretroviral Therapy (CBART) Among Children on Chronic ART*: *NCT03986099 / AP142/2017*. Biomedical Research and Training Institute, Zimbabwe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03986099, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

344b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Compare the Efficacy and Safety of Raltegravir Versus Efavirenz Combination Therapy in Treatment-naïve HIV-1 Patients*: *NCT01989910 / MSD-MISP-39299 TVGH-IRB-2013-07-030B*. Taipei Veterans General Hospital, Taiwan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989910, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

345b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Comparison of Three Anti-HIV Regimens to Prevent Nevirapine Resistance in Women Who Take Nevirapine During Pregnancy*: *NCT00099632 / A5207 10127 ACTG A5207 MOMS*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099632, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

346b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings*: *NCT02777229 / ANRS 12313 NAMSAL*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777229, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

347b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Efficacy and Safety Study of Darunavir for the Treatment of HIV/AIDS*: *NCT02155101 / ChantalIRCB*. University of Liverpool (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155101, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

348b. ClinicalTrialsGOV 2019. *EuroSIDA - Clinical and Virological Outcome of European Patients Infected With HIV*: *NCT02699736 / The EuroSIDA Study QLK2-2000-00773 LSHC-CT-2006-018632 Gilead EuroSIDA GSK EuroSIDA Janssen EuroSIDA CT94-1637 CT97-2713 Pfizer EuroSIDA Merck EuroSIDA BMS EuroSIDA SNSF 108787*. Rigshospitalet D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02699736, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

349b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Evaluating the Safety and Effectiveness of Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus Infection in HIV-Coinfected Adults on Antiretroviral Therapy*: *NCT02194998 / A5329 11935*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194998, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

350b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Evaluating the Safety and Tolerability of Etravirine in HIV-1 Infected Infants and Children*: *NCT01504841 / P1090 10850*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504841, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

351b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Evaluation of Renal Function, Efficacy, and Safety When Switching From Tenofovir/Emtricitabine Plus a Protease Inhibitor/Ritonavir, to a Combination of Raltegravir (MK-0518) Plus Nevirapine Plus Lamivudine in HIV-1 Participants With Suppressed Viremia and Impaired Renal Function (MK-0518-284)*: *NCT02116660 / 0518-284 2013-001637-40 MK-0518-284*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116660, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

352b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Evaluation of the Safety and Efficacy of Reformulated Raltegravir (MK-0518) 1200 mg Once Daily in Combination With TRUVADA(tm) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected, Treatment-Naive Participants (MK-0518-292)*: *NCT02131233 / 0518-292 2013-001939-47*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131233, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

353b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Genotypic Tropism Testing In Proviral Dna To Guide CCR5 Antagonist Treatment In Subjects With Undetectable HIV-1 Viremia*: *NCT01378910 / PROTEST*. Fundacio Lluita Contra la SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378910, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E4.

354b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Immediate or Deferred Pre-exposure Prophylaxis for HIV Prevention: Safe Options for Pregnant and Lactating Women*: *NCT03227731 / UKwaZulu*. University of KwaZulu (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227731, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

355b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Impact of Cotrimoxazole Use in Immunocompetent HIV Patients on Carriage of Antimicrobial Resistant Bacteria*: *NCT03087890 / REK2015/540 TZ16CT007 NIMRlHQ/R.SaJVol. 1X12144 2015-10-27/AEC/Vol.X/54*. University of Bergen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087890, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

356b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Italian Registry of HIV-1 Infected Patients With Drug-RESistant Virus to Reverse Transcriptase Inhibitors, InteGrasE and Viral Protease*: *NCT04098315 / PRESTIGIO*. Castagna Antonella (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04098315, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

357b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Nevirapine Clearance After Short-term Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) for Prevention of Mother to Child Transmission of HIV (PMTCT)*: *NCT00872872 / HIV-NAT 094*. Thai Red Cross AIDS Research Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00872872, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

358b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Observational Study of HIV Infection in Participants of Seroconvert During Dapivirine Vaginal Ring Trials*: *NCT01618058 / IPM 007*. International Partnership for Microbicides, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618058, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

359b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Optimized Antiretroviral Therapy During Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in HIV-1 Individuals*: *NCT01836068 / J1331 NA_00083734 1P30AI094189-01A1*. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836068, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

360b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Pharmacokinetic Study of Super-boosted Lopinavir/Ritonavir Given With Rifampin*: *NCT01700790 / 20100325*. University of Miami (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700790, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

361b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Population Effectiveness of Dolutegravir Implementation in Sub-Saharan Africa*: *NCT04066036 / 2019P000898-A K23AI143470 212215 WT108082AIA*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066036, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

362b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Pre-Exposure Prophylaxis to Prevent HIV-1 Acquisition Within HIV-1 Discordant Couples*: *NCT00557245 / STUDY00000172 IND 75,365; 07-7454-A-01*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00557245, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

363b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Proviral DNA as a Target for HIV-1 Resistance Analysis*: *NCT04088916 / Nº OAIC 986/18*. University of Chile (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088916, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

364b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Real Life Study of Dolutegravir Plus Lamivudine in HIV-1-Infected Treatment-Naive Patients*: *NCT04002323 / DOLAVI*. University Hospital Virgen de las Nieves (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002323, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

365b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Relationship of Viral Resistance Development to CD4 Monitoring Alone or With Viral Load Monitoring*: *NCT00434070 / 999907093 07-I-N093*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00434070, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

366b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Safety and Efficacy of Allogenic Adoptive Immune Therapy for Immune Reconstitution in Chronic HIV-1 Infected Patients*: *NCT02648516 / Beijing302-010*. Beijing 302 Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648516, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

367b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Safety and Immunogenicity Study of DNA.HTI, MVA.HTI and ChAdOx1.HTI in HIV-1-positive Patients(AELIX-002)*: *NCT03204617 / AELIX-002*. Aelix Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204617, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

368b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Safety of and Immune Response to Vaccination With 2 Experimental HIV Vaccines in Healthy Adults*: *NCT02109354 / HVTN 097*. HIV Vaccine Trials Network (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109354, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

369b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Saquinavir/Ritonavir in Single Therapy as Maintenance Treatment*: *NCT00379405 / SQV/RTV-MONOTERAPIA 2006-001136-47*. Germans Trias i Pujol Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00379405, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

370b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of PRO 140 SC as Single Agent Maintenance Therapy in Virally Suppressed Subjects With CCR5-tropic HIV-1 Infection*: *NCT02859961 / PRO 140_CD03*. CytoDyn, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859961, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

371b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Switch to Genvoya Followed by HCV Therapy With Epclusa Followed by Simplification of HIV Therapy With Biktarvy in Patients With HIV-HCV Co-Infected Subjects on Opioid Substitution Therapy*: *NCT03549312 / REB-17-22*. Saskatchewan Health Authority - Regina Area (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549312, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

372b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Marginalized Populations Who Are Virologically Suppressed*: *NCT04132674 / Biktarvy Study*. Vancouver Infectious Diseases Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04132674, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

373b. ClinicalTrialsGOV 2019. *The Effectiveness of Dual Therapy (Lopinavir/Ritonavir + LamivudinE) in Treatment-Experienced HIV Infected Patients in the Russian Federation*: *NCT02581202 / P15-452*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581202, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

374b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Three Chemo Regimens as an Adjunct to ART for Treatment of Advanced AIDS-KS*: *NCT01435018 / ACTG A5263/AMC 066 1U01AI068636 U01CA121947*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435018, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

375b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Triumeq As an Integrase Single Tablet Regimen in People With HIV Who Inject Drugs*: *NCT02659761 / TAISTR_2016*. University College Dublin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659761, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

376b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Viral and Immunologic Factors Contributing to the Lack of HIV Transmission Among Couples in Rakai, Uganda*: *NCT00342160 / 999906100 06-I-N100*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00342160, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E4.

377b. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Clinical Trial Comparing the Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine/Rilpivirine (TDF/FTC/RPV) Versus TDF/FTC/Efavirenz (TDF/FTC/EFV) in Patients With Undetectable Plasma HIV-1 RNA on Current First-line Treatment*: *NCT01709084 / CR100875 TMC278IFD3002*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709084, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

378b. ClinicalTrialsGOV 2020. *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*: *NCT03693508 / GESIDA 9216*. Fundacion SEIMC-GESIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693508, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

379b. ClinicalTrialsGOV 2020. *A HIV Study Of A Fixed-Dose Combination Tablet In Antiretroviral Experienced Patients*: *NCT00046176 / ESS30008*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046176, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

380b. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase IIb Study to Evaluate a Long-Acting Intramuscular Regimen for Maintenance of Virologic Suppression (Following Induction With an Oral Regimen of GSK1265744 and Abacavir/Lamivudine) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects*: *NCT02120352 /*

200056 2013-000783-29. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120352, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

381b. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Prospective, Observational Study of Individuals Who Seroconvert While Taking Truvada(r) for Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)*: *NCT01902472 / GS-US-276-0103 EUPAS24374*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902472, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

382b. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study Evaluating Implementation Strategies for Cabotegravir (CAB)+ Rilpivirine (RPV) Long-acting (LA) Injectables for Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Treatment in European Countries*: *NCT04399551 / 213199*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04399551, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

383b. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Evaluated as a Fixed Dose Combination Regimen in Participants Switching From an Integrase Inhibitor Who Have Experienced Rapid Weight Gain*: *NCT04442737 / CR108757 TMC114FD2HTX4004*. Janssen Scientific Affairs L. L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04442737, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

384b. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults*: *NCT01231516 / 111762 2009-018001-51*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231516, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

385b. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Switching to RPV Plus Other ARVs in HIV-1-infected Children (Aged 2 to <12 Years) Who Are Virologically Suppressed*: *NCT04012931 / CR108606 2018-004301-32 TMC278HTX2002*. Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04012931, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

386b. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Assess Effectiveness and Safety of Fixed Dose Combination of Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected Patients After Switching From Kaletra in the Routine Clinical Settings of Russian Federation*: *NCT04138199 / P20-097*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04138199, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

387b. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Determine Safety and Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Women (ARIA)*: *NCT01910402 / 117172 2012-005823-34*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910402, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

388b. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Determine the Safety and Efficacy of Rilpivirine in Treatment-naive Indian Participants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection*: *NCT03563742 / CR108402 TMC278HTX3001*. Johnson & Johnson Pte

Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563742, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

389b. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat FDC With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate FDC in Treatment-naive HIV Type 1 Infected Subjects*: *NCT02431247 / CR107277 TMC114FD2HTX3001 2015-000754-38*. Janssen Sciences Ireland UC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431247, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

390b. ClinicalTrialsGOV 2020. *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*: *NCT03227861 / CR108345 TMC114FD2HTX3002*. Janssen Scientific Affairs L. L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227861, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

391b. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate Virologic Response in Participants Newly Diagnosed With HIV-1*: *NCT04147325 / CR108626 TMC114HTX4016*. Janssen-Cilag Farmaceutica Ltda. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04147325, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

392b. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Test and Treat Strategy in New HIV Diagnosis*: *NCT04416906 / Biktarvy Test&Treat 2019-004837-17*. Judit Pich Martínez (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04416906, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

393b. ClinicalTrialsGOV 2020. *ADORE: Efficacy of DORavirine in Adults Living With HIV Experiencing Virological Failure on First-line Efavirenz-based Antiretroviral Therapy With NNRTI Resistance*: *NCT04429152 / EZMiM018*. Willem Daniel Francois Venter (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04429152, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

394b. ClinicalTrialsGOV 2020. *ADVANCE Study of DTG + TAF + FTC vs DTG + TDF + FTC and EFV + TDF+FTC in First-line Antiretroviral Therapy*: *NCT03122262 / WRHI060*. Willem Daniel Francois Venter (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122262, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

395b. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 2)*: *NCT02831764 / 205543 2016-000459-28*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831764, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

396b. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir Plus Lamivudine With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 1)*: *NCT02831673 / 204861 2015-004418-*

95. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831673, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

397b. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Open Label Pharmacokinetic, Safety And Efficacy Study Of Maraviroc In Combination With Background Therapy For The Treatment Of HIV-1 Infected, CCR5 -Tropic Children*: *NCT00791700 / A4001031 2008-006873-33*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00791700, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

398b. ClinicalTrialsGOV 2020. *ANRS 12372 MODERATO Study*: *NCT04022967 / ANRS 12372 MODERATO*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04022967, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

399b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Attachment Inhibitor Comparison in Heavily Treatment Experienced Patients*: *NCT02362503 / 205888 AI438-047 2014-002111-41*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362503, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

400b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics (PK) Interactions and Safety of Dolutegravir Plus 2 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in HIV-1-Infected Solid Organ Transplant Patients*: *NCT03360682 / DTG-SOT*. Fundacion Clinic per a la Recerca Biomédica (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360682, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

401b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment*: *NCT02227238 / 200304 2014-001057-17*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227238, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

402b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Comparison of MK-1439A and ATRIPLA(tm) in Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Participants (MK-1439A-021)*: *NCT02403674 / 1439A-021 2014-003382-17 MK-1439A-021*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403674, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

403b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Continuation of Protease-Inhibitor Based Second-Line Therapy vs. Switch to B/F/TAF in Virologically Suppressed Adults*: *NCT04311957 / CO-US-380-5733*. Haitian Group for the Study of Kaposi's Sarcoma and Opportunistic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311957, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

404b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Dolutegravir and Darunavir Evaluation in Adults Failing Therapy*: *NCT03017872 / D2EFT 18Q065*. Kirby Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017872, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E7.

405b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Dolutegravir in Real Life in Lesotho*: *NCT04238767 / P001-19-1.1*. Swiss Tropical & Public Health Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238767, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

406b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Dolutegravir Study in HIV-1 Participants Completing IMPAACT Studies P1093 and P2019*: *NCT03016533 / 205858*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016533, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

407b. ClinicalTrialsGOV 2020. *DORA: The Safety of Doravirine-based First-line Antiretroviral Therapy for Women of Reproductive Potential Living With HIV in South Africa*: *NCT04433780 / EZMiM017*. Willem Daniel Francois Venter (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04433780, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

408b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Doravirine (DOR) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Children Ages 4 Weeks to <12 Years and <35 kg (MK-1439-066)*: *NCT04375800 / 1439-066 2019-003955-13 MK-1439-066*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04375800, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

409b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Adolescents With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1), =12 to <18 Years of Age and =35 kg (MK-8591A-028)*: *NCT04295772 / 8591A-028 2019-003597-10 MK-8591A-028*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04295772, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

410b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Heavily Treatment-Experienced (HTE) Participants for Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection (MK-8591A-019)*: *NCT04233216 / 8591A-019 MK-8591A-019 2019-000588-26 205243*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04233216, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

411b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Dose Escalation Study to Determine the Pharmacokinetics of Atazanavir Administered With RIfampicin to HIV Positive Adults on sEcond-line ART Regimen With Suppressed HIV-1 Viral Load*: *NCT04121195 / DERIVE*. University of Liverpool (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04121195, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

412b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Dose Ranging Study of GSK1265744 Plus Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors for Induction of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Virologic Suppression Followed by Virologic Suppression Maintenance by GSK1265744 Plus Rilpivirine*: *NCT01641809 / 116482*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641809, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E4.

413b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Dynamics of Drug Resistance-associated Mutations in HIV-1 DNA Reverse Transcriptase Clearance During Effective Antiretroviral Therapy*: *NCT04448158 / ARVD-MUTARESERVOIR*. Association de Recherche en Virologie et

Dermatologie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04448158, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

414b. ClinicalTrialsGOV 2020. *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*: *NCT03683524 / Study 2D*. Fundacio Lluita Contra la SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683524, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

415b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Efficacy of GS-9131 Functional Monotherapy in HIV-1-Infected Adults Failing a Nucleos(t)Ide Reverse Transcriptase Inhibitor-Containing Regimen*: *NCT03472326 / GS-US-442-4148*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472326, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

416b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults*: *NCT03299049 / 207966 2017-002946-62*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299049, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

417b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluating the Efficacy and Safety of Dolutegravir-Containing Versus Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy Regimens in HIV-1-Infected Pregnant Women and Their Infants*: *NCT03048422 / IMPAACT 2010 30129*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048422, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

418b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Maraviroc in HIV-1-Exposed Infants at Risk of Acquiring HIV-1 Infection*: *NCT02778204 / IMPAACT 2007 20734*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02778204, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

419b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Fostemsavir Compassionate Use Named Patient Program for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1)*: *NCT04233047 / 207214*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04233047, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

420b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Genotype-Informed Versus Empiric Management of VirEmia*: *NCT04233242 / P001-20-1.3 REG-19-008 ID 229-2019 Req-2019-01275*. Swiss Tropical & Public Health Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04233242, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

421b. ClinicalTrialsGOV 2020. *HIV Treatment Retention Interventions for Women Living With HIV (Siyaphambili Study)*: *NCT03500172 / R01NR016650*. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500172, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

422b. ClinicalTrialsGOV 2020. *HIV-1 Infected Adult Subjects With HIV-associated Neurocognitive Disorders Despite Effective Antiretroviral Therapy*: *NCT04266002 / IHFB001*. GCS IHFB Cognacq-Jay (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04266002, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

423b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Identification of Broadly HIV-1 Neutralizing Antibodies (bNAb) in HIV-infected Patients in Mbeya, Tanzania*: *NCT03334552 / LMU-IMPH-bNAb*. Michael Hoelscher (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334552, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E4.

424b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Immune Activation as a Cause of Insulin Resistance in Adults Living With HIV-1 on Effective Antiretroviral Therapy*: *NCT04028882 / RECHMPL18_0373*. University Hospital M. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04028882, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

425b. ClinicalTrialsGOV 2020. *ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection*: *NCT02075593 / 200336*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075593, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

426b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Kenya HIV Self-Testing in PrEP Delivery*: *NCT03593629 / STUDY00003750 1R01MH113572*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03593629, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

427b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Long-Acting Cabotegravir Plus VRC-HIVMAB075-00-AB (VRC07-523LS) for Viral Suppression in Adults Living With HIV-1*: *NCT03739996 / ACTG A5357 30005*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739996, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

428b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Management of Hepatitis C in HIV Infected Injection Drug Users (IDUs)*: *NCT01448915 / NA_00029706 R01DA016065*. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448915, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

429b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Neurological Monitoring in Patients Switching From Dolutegravir Based Regimen to Bictegravir Based Regimen*: *NCT04155554 / 2018-004885-32*. Azienda Ospedaliera Universitaria Senese (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155554, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

430b. ClinicalTrialsGOV 2020. *New Tablet Containing Two FDA Approved Anti-HIV Drugs For Antiretroviral Therapy Experienced HIV-1 Infected Subjects*: *NCT00044577 / CAL30001*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00044577, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

431b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Observational Study of HIV Infected Women Previously Enrolled in Other Microbicide Trials*: *NCT00514098 / MTN-015 5UM1AI068633 10529*. Microbicide Trials Network (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514098, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

432b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Open-Label Study Comparing Efficacy and Safety of ATV/RTV+3TC With ATV/RTV+TDF/FTC in HIV-Infected, Treatment Naïve Subjects, Followed by Treatment With ATV/RTV+3TC*: *NCT01620944 / AI424-494 2011-006187-47*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620944, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

433b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Open-label Study of Dolutegravir (DTG) or Efavirenz (EFV) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Tuberculosis (TB) Co-infection*: *NCT02178592 / 117175*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178592, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

434b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Optimization of HIV-1 DNA Genotyping by High Throughput Sequencing to Document Antiretroviral Resistant Mutations*: *NCT03512795 / BLOT AOI 2017*. Centre Hospitalier Universitaire Dijon (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512795, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

435b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting Cabotegravir (CAB LA) Plus Long-acting Rilpivirine (RPV LA), Administered Every 2 Months (Q2M), in Human Immunodeficiency Virus (HIV)- Positive Subjects From the LATTE Study*: *NCT03639311 / 209035*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639311, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

436b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Poor Sleep and Inflammation in HIV-Infected Adults*: *NCT03848325 / PRO17120573 R01HL142118*. University of Pittsburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03848325, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

437b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Primary Resistance in HIV Patients in Colombia*: *NCT03957369 / 212167*. Fundacion REVIVA, Red de VIH del Valle del Cauca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03957369, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

438b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Probiotic Supplementation for Those Immune Non-responders With HIV-1 Infection*: *NCT04297488 / CACTGUT20*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04297488, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

439b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Prospective Observational Epidemiologic Study of Maraviroc's Safety*: *NCT00665561 / A4001067 2007-006148-24 POEM*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00665561, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

440b. ClinicalTrialsGOV 2020. *QDISS Stud: QD Isentress as Switch Strategy in Virologically Suppressed HIV-1 Infected-Patient*: *NCT03195452 / RC16_0317*. Nantes University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03195452, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

441b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Randomized, Double-blind, Efficacy, and Safety Study of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Treatment-naïve Participants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection (MK-8591A-020)*: *NCT04233879 / 8591A-020 MK-8591A-020 2019-000590-23*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04233879, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

442b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Rapid Reinitiation of a Single Tablet Antiretroviral Therapy Using Symtuza(r) in HIV-1 Infected Treatment-Experienced Patients Off Therapy. (ReSTART)*: *NCT04388904 / TMC114FD2HTX4007*. The Crofoot Research Center, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04388904, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

443b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Rapid Test and Treat Dolutegravir Plus Lamivudine Study in Newly Diagnosed Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Adults*: *NCT03945981 / 212355*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945981, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

444b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-1)*: *NCT02429791 / 201636 2014-005147-40*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429791, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

445b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-2)*: *NCT02422797 / 201637 2014-005148-16*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422797, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

446b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Regimen Switch to Dolutegravir/Lamivudine Fixed Dose Combination From Current Antiretroviral Regimen in HIV-1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SALSA)*: *NCT04021290 / 208090*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021290, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

447b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy of a Switch to Doravirine/Islatravir in Participants With HIV-1 (MK-8591A-017))*: *NCT04223778 / 8591A-017 2019-000586-20 MK-8591A-017 205165*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223778, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

448b. ClinicalTrialsGOV 2020. *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)*: *NCT02397096 / 1439A-024 2014-005550-18 MK-1439A-024*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397096, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

449b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults*: *NCT02607930 / GS-US-380-1489 2015-004024-54*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

450b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults*: *NCT02607956 / GS-US-380-1490 2015-003988-10*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

451b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naive, HIV-1 and Hepatitis B Co-Infected Adults*: *NCT03547908 / GS-US-380-4458 2018-000926-79*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547908, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

452b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy of Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) in Therapy-naive Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adolescents*: *NCT03682848 / 205861*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682848, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

453b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) in Participants With Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) (MK-1439-018)*: *NCT02275780 / 1439-018 2014-001127-69 MK-1439-018*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275780, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

454b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy of MK-1439A in Participants Infected With Treatment-Naïve Human Immunodeficiency Virus (HIV) -1 With Transmitted Resistance (MK-1439A-030)*: *NCT02629822 / 1439A-030 2015-003616-20 MK-1439A-030*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629822, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

455b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed*: *NCT02603120 / GS-US-380-1844 2015-004025-14*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

456b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy Study of GSK2838232 in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Adults*: *NCT03045861 / 200911*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045861, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

457b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Immunogenicity of HIVAX in HIV-1 Infected Subjects*: *NCT01428596 / A010*. GeneCure Biotechnologies (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01428596, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

458b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Virologic Effect of a Human Monoclonal Antibody (VRC01) Administered Intravenously to Adults During Early Acute HIV Infection*: *NCT02591420 / RV 398 12002 WRAIR 2166*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591420, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

459b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety of and Immune Response to Dolutegravir in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents*: *NCT01302847 / P1093 11773 2010-020988-20 IMPAACT P1093*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302847, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

460b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Lenacapavir Administered Subcutaneously in HIV-1 Infected Adults*: *NCT03739866 / GS-US-200-4072*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739866, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

461b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Second-line Switch to Dolutegravir Study*: *NCT04229290 / 2SD*. University of Nairobi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04229290, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

462b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Seroconversions, Resistance, Adverse Events and Drug Adherence Among Adults Taking Truvada(r) for PrEP: A Nested Case Control Study*: *NCT01906255 / GS-US-276-0104 EUPAS24332*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01906255, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

463b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults*: *NCT02951052 / 201585 2016-001647-39*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951052, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

464b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of People With HIV Infection Who Have High Viral Loads Despite Combination Antiretroviral Therapy*: *NCT01976715 / 140009 14-I-0009*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976715, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

465b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of the Safety of Trogarzo(tm) Administered as an Undiluted "IV Push"*: *NCT03913195 / TMB-302*. TaiMed Biologics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03913195, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A2.

466b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study to Assess the Safety and Durability of Viral Control Beyond 24 Weeks of Analytical Treatment Interruption After the Administration of*

Candidate HIV-1 Vaccines DNA.HTI, MVA.HTI and ChAdOx1.HTI or Placebo in Early Treated HIV-1 Positive Individuals (ATI Extension of AELIX-002 Study): *NCT04385875 / ATI_extension*. Fundacio Lluita Contra la SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04385875, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

467b. ClinicalTrialsGOV 2020. *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*: *NCT02269917 / CR105736 TMC114IFD3013 2014-003052-31*. Janssen R&D Ireland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269917, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

468b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants*: *NCT02938520 / 201584 2016-001646-25*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938520, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

469b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenacapavir in Combination With an Optimized Background Regimen in Heavily Treatment Experienced Participants Living With HIV-1 Infection With Multidrug Resistance*: *NCT04150068 / GS-US-200-4625 2019-003814-16*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150068, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

470b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Switch Study to Evaluate Dolutegravir Plus Lamivudine in Virologically Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 Positive Adults (TANGO)*: *NCT03446573 / 204862 2015-004401-17*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446573, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

471b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Participants Treated With Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (BIC/FTC/TAF) (MK-8591A-018)*: *NCT04223791 / 8591A-018 2019-000587-23 MK-8591A-018 205166*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223791, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

472b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Switch to TAF+FTC+BIC in HIV-1-infected Patients Over 65 Years Old at Risk of Polymedication*: *NCT04222283 / IMEA 057*. Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée - Fondation Internationale Léon M'Ba (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222283, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

473b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed*: *NCT03110380 / GS-US-380-4030 2017-000308-17*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110380,

abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

474b. ClinicalTrialsGOV 2020. *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*: *NCT02616029 / GS-US-292-1824 2015-002710-74*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616029, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

475b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Testing the Safety and Efficacy of Commercial Drug Biktarvy in Subjects Known to Have the 184 Resistance Mutation to a Component in Biktarvy*: *NCT04040075 / 184 Resistance Study*. Southampton Healthcare, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04040075, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

476b. ClinicalTrialsGOV 2020. *The Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Dispersible and Immediate Release Tablets in HIV-1-Infected Children Less Than 12 Years of Age*: *NCT03760458 / IMPAACT 2019 38504*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03760458, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

477b. ClinicalTrialsGOV 2020. *To Investigate the Efficacy and Safety of UB-421 Monotherapy in HIV-1 Infected Adults*: *NCT03149211 / UBP-A304-HIV*. United BioPharma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149211, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1, A2.

478b. ClinicalTrialsGOV 2020. *UB-421 Combine With Optimized Background Therapy Regimen in Multi-Drug Resistant HIV-1 Infection Patients*: *NCT03164447 / UBP-A205-HIV*. United BioPharma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164447, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A6.

479b. ClinicalTrialsGOV 2020. *UB-421 in Combination With Optimized Background Regimen in Patients With Multi-drug Resistant HIV-1 Infection*: *NCT04406727 / UBP-A308-HIV*. United BioPharma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04406727, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A2.

480b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Xpert Ultra and Xpert HIV-VL in People Living With HIV*: *NCT03187964 / N14/10/136*. University of Stellenbosch (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03187964, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

481b. EU-Clinical Trials Register 0. *90Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin(r)) in patients with extra-nodal marginal zone B-cell lymphoma of Mucosa associated lymphoid tissue (MALT Lymphoma)*: *2007-004289-42 / ZENO-06021957*. National and Kapodistrian University of Athens (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004289-42, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

482b. EU-Clinical Trials Register 0. *A 14-Day, Randomized, Double-Blind, Comparative Viral Kinetic Study of Elvucitabine Versus Lamivudine Administered Once Daily to HIV-1*

Infected Subjects with a Documented M184V Variant: *2006-005968-13 / ACH443-014A*. Achillion Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005968-13, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

483b. EU-Clinical Trials Register 0. *A 48 week PhI/II multicentre open-label non-comparative study to evaluate PK, safety, tolerability & antiviral activity of DTG in HIV-1 infected children and adolescents of 6 weeks to <18 years of age*: *2010-020988-20 / P1093/ING112578*. DAIDS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020988-20, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

484b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Dolutegravir Open Label Protocol for HIV infected, Adult and Adolescents Patients with Integrase Resistance*: *2011-001646-16 / ING114916*. ViiV Healthcare UK Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001646-16, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

485b. EU-Clinical Trials Register 0. *A feasibility study to assess the effects of AntiretroViral Intensification with Cenicriviroc for the management of HIV-associated Cognitive Impairment. The AVICCI study*: *2015-002955-85 / AVICCI001*. Imperial College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002955-85, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

486b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-arm Phase 3 Randomized Placebo Controlled Double Blind Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of BMS-663068 in Heavily Treatment Experienced Subjects Infected with Multi-drug*: *2014-002111-41 / AI438-047*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002111-41, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

487b. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicenter Phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial to determine the antiviral activity, pharmacokinetics, tolerability and safety of RDEA806 in HIV-1 posit*: *2007-005854-21 / RDEA806-201*. Ardea Biosciences Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005854-21, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

488b. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicenter randomised opened study to assess the efficacy and safety of the withdrawal of nucleos/tide analogues in HIV-1-infected subjects with complete or intermediate resistance to these anal*: *2012-000198-21 / NUKE-OUT*. FUNDACIÓ LLUITA CONTRA LA SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000198-21, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

489b. EU-Clinical Trials Register 0. *A multi-center, double-blind, placebo-controlled, Phase 4 study in patients with pulmonary arterial hypertension to assess the effect of selexipag on daily life physical activity and patient's self*: *2017-000216-42 / AC-065A404*. Actelion

Pharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000216-42, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

490b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of MK-0518 in Combination With an Optimized Background Therapy (OBT), Versus Opt*: *2005-005127-34 / 0518-018*. Merck & Co. Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005127-34, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

491b. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, event-driven, Phase III study to assess the effects of ACT-064992 on morbidity and mortality in patients with symptomati*: *2007-002440-14 / AC-055-302*. Actelion Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002440-14, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

492b. EU-Clinical Trials Register 0. *A MULTI-CENTER, OPEN LABEL, EXPANDED ACCESS TRIAL OF MARAVIROC*: *2006-004306-50 / A4001050*. Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004306-50, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

493b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Open, Phase II Study to Estimate the activity and safety of Caspofungin (CASP) in the First-line Treatment of probable and proven Invasive Aspergillosis 'IA) in Patients with Hematol*: *2004-002944-90 / EORTC 65041*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002944-90, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

494b. EU-Clinical Trials Register 0. *A multi-center, open-label, single-arm, Phase 3b study of macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension to psychometrically validate the French, Italian and Spanish versions of the PA*: *2013-003462-14 / AC-055-310*. Actelion Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003462-14, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

495b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Blinded, Placebo Controlled Study To Evaluate The Safety Of Maraviroc In Combination With Other Antiretroviral Agents In HIV-1 Infected Subjects Coinfected With Hepatitis*: *2010-021994-35 / A4001098*. ViiV Healthcare UK Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021994-35, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

496b. EU-Clinical Trials Register 0. *A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, COMPARATIVE TRIAL OF MARAVIROC + DARUNAVIR/RITONAVIR VERSUS EMTRICITABINE/TENOFOVIR + DARUNAVIR/RITONAVIR FOR THE TREATMENT OF ANTIRETROVIRAL NAÏVE HIV INFE*: *2010-021785-30 / A4001095*. ViiV Healthcare

UK Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021785-30, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

497b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 2b Trial to Determine The Efficacy, Tolerability And Safety Of 3 Dose Regimens Of RDEA806 and Open-Label Efavirenz as Active Control in HIV 1-Infected*: *2008-005113-21 / RDEA806-202*. Ardea Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005113-21, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

498b. EU-Clinical Trials Register 0. *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*: *2015-004195-30 / ABX464-004*. Abivax (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004195-30, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

499b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Pilot Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of Unboosted Atazanavir BID Plus Raltegravir BID and Boosted Atazanavir QD in*: *2008-003364-19 / AI424376*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003364-19, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

500b. EU-Clinical Trials Register 0. *A multi-centre randomised trial of therapeutic intervention at primary HIV-1 infection*: *2004-000446-20 / SPARTAC 04/2/025*. Imperial College (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000446-20, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

501b. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicentre, prospective, single arm, open-label 96 week observational trial of the tolerability, adherence and efficacy of a dolutegravir/abacavir/lamivudine single tablet regimen in HIV-1 antib*: *2016-000087-42 / TAISTR_2016*. University College Dublin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000087-42, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

502b. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicentre, randomised, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, UK427,857, in combination with zidovudine/lamivudine versus efavirenz in combination with zidovudine/lamivudin*: *2004-001914-15 / A4001026*. ViiV Healthcare UK Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001914-15, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

503b. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a novel CCR5 antagonist, UK-427,857 in combination with optimised background therapy versus optimised background therapy alone f*: *2004-001778-21 / A4001028*. PFIZER LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-

001778-21, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

504b. EU-Clinical Trials Register 0. *A non-comparative phase II trial evaluating the capacity of the dual combination raltegravir/etravirine to maintain virological success in HIV-1 infected patients of at least 45 years of age with a*: *2014-000828-24 / ANRS163ETRAL*. Inserm-ANRS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000828-24, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

505b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Doravirine in Participants With HIV-1 Aged 4 Weeks to <12 Years of Age and Weighing <35 kg*: *2019-003955-13 / MK-1439-066*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003955-13, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

506b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Dose-Ranging, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-4997 in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension*: *2014-002131-34 / GS-US-357-1394*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002131-34, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

507b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Multi-Center, Open-label, Randomized, Parallel-Dose Study to Determine the Safety and Efficacy of AIR001 in Subjects with WHO Group 1 Pulmonary Arterial Hypertension*: *2012-000166-37 / AIR001-CS05*. Aires Pharmaceuticals Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000166-37, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

508b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Efficacy of Switching to RPV Plus Other ARVs in HIV-1-infected Children (Aged 2 to <*: *2018-004301-32 / TMC278HTX2002*. Janssen Sciences Ireland UC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004301-32, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

509b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2/3 Multicenter, Open-Label, Multicohort, Two-Part Study Evaluating the Pharmacokinetics (PK), Safety, and Antiviral Activity of Elvitegravir (EVG) Administered with a Background Regimen (B*: *2013-001969-16 / GS-US-183-0160*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001969-16, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

510b. EU-Clinical Trials Register 0. *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*: *2013-001402-28 / GS-US-216-0128*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-

001402-28, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

511b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infec*: *2016-002345-39 / GS-US-380-1474*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002345-39, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

512b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2a, 2-Part, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa 2a (Pegasys(r)) and Ribavirin (Copegus(r)) in Su*: *2008-007995-81 / VX08-950-110*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007995-81, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

513b. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE 2B MULTICENTER, RANDOMIZED, COMPARATIVE TRIAL OF UK-453,061 VERSUS ETRAVIRINE IN COMBINATION WITH DARUNAVIR/RITONAVIR AND A NUCLEOTIDE/NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR FOR THE TRE*: *2007-004392-19 / A5271022*. Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004392-19, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

514b. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE 2B MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, COMPARATIVE TRIAL OF UK-453,061, IN COMBINATION WITH TENOFOVIR DF AND EMTRICITABINE VERSUS EFAVIRENZ IN COMBINATION WITH TENOFOVIR DF AND EMTRICITA*: *2007-004379-20 / A5271015*. Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004379-20, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

515b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2b study to select a once daily oral dose of GSK2248761 in HIV-1 infected antiretroviral therapy experienced adults with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) resistance*: *2010-018532-40 / SGN113399*. ViiV Healthcare UK Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018532-40, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

516b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C*: *2008-004864-38 / P05411*. Schering Plough Research Institute, A Division of Schering Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004864-38, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

517b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 2b/3, randomized, double blind, dose confirming study of the safety, efficacy and tolerability of apricitabine versus lamivudine in treatment-experienced HIV-1 infected patients with the M1*: *2007-003281-18 / AVX-*

301. Avexa Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003281-18, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

518b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3 Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (Grazoprevir/Ruzasvir/Uprifosbuvir) in Participants with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 3 Inf*: *2017-001463-21 / MK-3682B-037*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001463-21, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

519b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) 100 mg Once Daily Versus Darunavir 800 mg On*: *2014-001127-69 / MK-1439-018*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001127-69, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

520b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3 Randomized, Open Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors to Emtricitabine*: *2010-023178-37 / GS-US-264-0106*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023178-37, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

521b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of a Single Dose of S-033188 Compared with Placebo or Oseltamivir 75 mg Twice Daily for 5 Days in Patients with Influenza at High Risk of Infl*: *2016-002688-32 / 1602T0832*. Shionogi Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002688-32, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

522b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 3, open label, randomised, parallel group study to compare the effect on prevention and resolution of treatment related adverse events of a simplified, once daily regimen of a fixed dose co*: *2004-002254-59 / GS-MC-164-0111*. Gilead Sciences Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002254-59, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

523b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 3, open-label 96-week extension study of the safety of apricitabine in treatment-experienced HIV-1 infected patients who have completed protocol AVX-301 or AVX-302 or who have met the crite*: *2008-001486-28 / AVX-303*. Avexa Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001486-28, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

524b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Prospective, Multicenter, Double-blind, Double-dummy, Randomized, Active-controlled, Parallel-group, Group-sequential, Adaptive, Event-driven Study to Compare Efficacy, Safety, and Toler*: *2019-002533-11 /*

AC-055-315. ACTELION Pharmacteuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002533-11, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

525b. EU-Clinical Trials Register 0. *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*: *2014-003052-31 / TMC114IFD3013*. Janssen R&D I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003052-31, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

526b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks*: *2010-020983-39 / ING114467*. ViiV Healthcare UK Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

527b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Tenofovir DF as Part of an Optimized Antiretroviral Regimen in HIV-1-Infected Adolescents*: *2015-000727-85 / GS-US-104-0321*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000727-85, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

528b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Open-label Study of Lopinavir/ritonavir Tablets 800/200 mg Once-daily Versus 400/100 mg Twice-daily when Coadministered with Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhib*: *2006-000748-14 / M06-802*. Abbott GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000748-14, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

529b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Open-label, Study of Lopinavir/ritonavir Tablets Versus Soft Gel Capsules and Once Daily Versus Twice Daily Administration, when Coadministered with NRTIs in Antiretroviral N*: *2005-001430-32 / M05-730*. Abbott GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001430-32, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

530b. EU-Clinical Trials Register 0. *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*: *2011-004963-56 / GS-US-236-0121*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004963-56, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

531b. EU-Clinical Trials Register 0. *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): *2011-004483-30 / GS-US-236-0115*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004483-30, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

532b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3B, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Tablet Regimen of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Compared with a Single Tablet Reg*: *2010-024007-27 / GS-US-264-0110*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024007-27, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

533b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 4 Cross-Sectional Study of Bone Mineral Density in HIV-1 Infected Subjects*: *2011-004420-35 / GS-US-104-0423*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004420-35, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

534b. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE I TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF RALTEGRAVIR IN HIV-1-EXPOSED NEONATES AT HIGH RISK OF ACQUIRING HIV-1 INFECTION*: *2016-003248-34 / IMPAACTP1110*. NIAID and NICHD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003248-34, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

535b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase I/II trial testing nelfinavir, an inhibitor of Akt signaling, in combination with preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer*: *2007-000728-41 / 06/02-29 jan'07*. Maastro clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000728-41, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

536b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase I/II, Multicenter, Open-Label, Non comparative Study of the International Maternal, Pediatric, Adolescent AIDS Clinical Trials (IMPAACT) Group to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmac*: *2009-015884-15 / IMPAACT-P1066*. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) and The Eunice Kennedy Shriver NICHD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015884-15, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

537b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase II dose escalation study of caspofungin in patients with invasive aspergillosis*: *2006-001936-30 / Uni-Koeln-687*. Universität zu Köln (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001936-30, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

538b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II, open-label trial, to evaluate pharmacokinetics, safety, tolerability and antiviral activity of DRV/rtv once daily in treatment-naïve HIV 1 infected adolescents aged between 12 and < 18*: *2008-004631-37 / TMC114-TiDP29-C230*. Tibotec Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-

004631-37, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

539b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II, open-label trial, to investigate pharmacokinetics, safety, tolerability and antiviral activity of TMC114/rtv b.i.d. in treatment-experienced HIV-1 infected children and adolescents*: *2005-006179-11 / TMC114-C212*. Tibotec Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006179-11, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

540b. EU-Clinical Trials Register 0. *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*: *2014-001348-39 / SEM-TAR-01-2014*. Fundación pública andaluza para la gestión de la investigación en salud de Sevilla (FISEVI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001348-39, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

541b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase IIa Multicenter, Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects with Selected Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhi*: *2015-003616-20 / MK1439A-030*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003616-20, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

542b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase IIb pilot study to assess the antiviral activity of GSK1349572 containing regimen in antiretroviral therapy (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance*: *2009-010270-37 / ING112961*. GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010270-37, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

543b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase IIb Randomized, Controlled, Partially-Blinded Trial to Investigate Safety, Efficacy and Dose-response of BMS-663068/GSK3684934 in Treatment-experienced HIV-1 Subjects, Followed by an Open*: *2011-000437-36 / AI438011/205889*. ViiV Healthcare UK Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000437-36, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

544b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase IIb Study Evaluating a Long-Acting Intramuscular Regimen of GSK1265744 plus TMC278 For The Maintenance of Virologic Suppression Following an Induction of Virologic Suppression on an Oral re*: *2013-000783-29 / 200056*. ViiV Healthcare UK Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000783-29, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

545b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects*: *2009-010269-21 / ING112276*. ViiV Healthcare UK Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

546b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase IIb, 96 week, randomised, partially,double-blinded,multicentre,parallel group, repeat dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and antiviral effect of GW873140 in c*: *2004-003866-13 / CCR102881*. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003866-13, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

547b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase IIb, 96 week, randomized, open-label, multicenter, parallel group, repeat dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and antiviral effect of different doses and regim*: *2004-003865-33 / CCR100136*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003865-33, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

548b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase IIB, Randomized, Multicenter, Parallel Group Study to Evaluate the Short-Term Safety, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Four Blinded Dosing Regimens of GW640385/Ritonavir Therapy C*: *2005-001150-24 / HPR20001*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001150-24, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

549b. EU-Clinical Trials Register 0. *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*: *2014-005550-18 / 1439A-024*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005550-18, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

550b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection who are*: *2014-000343-32 / 5172-062*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000343-32, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

551b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase III randomized, double-blinded, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability and safety of TMC125 as part of an ART including TMC114/RTV and an investigator-selected O*: *2005-003160-32 / TMC125-C216*. Tibotec Pharmaceuticals Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003160-32, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A6.

552b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase III randomized, double-blinded, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability and safety of TMC125 as part of an ART including TMC114/RTV and an investigator-selected O*: *2005-003145-13 / TMC125-*

C206. Tibotec Pharmaceuticals Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003145-13, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

553b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase III study to demonstrate the antiviral activity and safety of dolutegravir in HIV-1-infected adult subjects with treatment failure on an integrase inhibitor containing regimen*: *2009-017951-87 / ING112574*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

554b. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTRIC CLINICAL TRIAL OF A SINGLE ARM OF 16 LENGTHS OF TIME TO EVALUATE RETENTION WITH ELBASVIR / GRAZOPREVIR PLUS SOFOSBUVIR AND RIBAVIRIN IN PATIENTS WITH HEPATITIS*: *2017-000432-34 / GESIDA9516*. Fundación SEIMC-GESIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000432-34, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

555b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase III, Randomised, Open- Label Study Comparing the Safety and Efficacy of Switching Stavudine or Zidovudine to Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Continuing Stavudine or Zidovudine in Virol*: *2007-003418-32 / GS-US-104-0352*. Gilead Sciences Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003418-32, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

556b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase III, Randomized, Controlled, Open-label, Multicentre, Three Arm Study to Compare the Efficacy and Safety of a Dual-boosted HIV-1 Protease Inhibitor (PI) regimen of Fosamprenavir (FPV)/ Lopi*: *2004-003827-10 / APV102002*. GlaxoSmithKline S. A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003827-10, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E6.

557b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine once daily compared to atazanavir and ritonavir plus tenofovir/emtricitabine once daily in*: *2012-005823-34 / ING117172*. ViiV Healthcare UK Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

558b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each admini*: *2011-003629-86 / ING114915*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003629-86, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

559b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase IIIb/IV randomised, controlled study evaluating an intensification treatment strategy of adding enfuvirtide (ENF) to an oral Highly Active AntiRetroviral Therapy (HAART) in treatment experi*: *2004-004358-24 / MV18406*. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004358-24, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

560b. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE II-R and A PHASE III TRIAL EVALUATING BOTH *ERLOTINIB (PH II-R) AND CHEMORADIATION (PH III) AS ADJUVANT TREATMENT FOR PATIENTS WITH RESECTED HEAD OF PANCREAS ADENOCARCINOMA*: *2011-000618-20 / 40084-22084*. European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000618-20, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

561b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase IV, Multi-center, Cross-sectional study to evaluate the I50L substitution among subjects experiencing virologic failure on a HAART regimen containing atazanavir (ATV) Protocol: version 2.0*: *2004-002880-26 / AI424-128*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002880-26, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

562b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase IV, Randomised, Open-Label Pilot Study to Evaluate Switching from Protease-Inhibitor based regimen to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen in Integrase Inhi*: *2018-004732-30 / 257865*. University of Sussex (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004732-30, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

563b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase IV, randomized, open label, cross-over, intervention trial to investigate the effect of the switch of lopinavir-ritonavir to raltegravir on endothelial function, chronic inflammation, immun*: *2011-003298-26 / RASSTER2010*. University Medical Center Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003298-26, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

564b. EU-Clinical Trials Register 0. *A pilot 24-week open-label, randomized, controlled clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with Raltegravir/Lamivudine combination when replacing standard com*: *2014-003142-27 / RALAM*. Fundació Clinic per a la Recerca Biomédica (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003142-27, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E6.

565b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Pilot Randomized Controlled Trial of Switch to tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine/rilpivirine (TDF/FTC/RPV) versus continue TDF/FTC/efavirenz (EFV) treatment among virologically suppress*: *2014-003419-12 / SWEAR-1*. AZIENDA OSPEDALIERA SAN GERARDO, MONZA, ITALIA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003419-12, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

566b. EU-Clinical Trials Register 0. *A pilot, open label, multicenter, randomized clinical trial on Lopinavir/Ritonavir-monotherapy vs Lopinavir/Ritonavir plus selected Nucs, in*

HIV/HCV coinfected patients with chronic hepatitis C or: *2006-006042-33 / KAMON2*. OSPEDALE S. RAFFAELE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006042-33, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

567b. EU-Clinical Trials Register 0. *A pilot, open label, multicenter, randomized clinical trial on Lopinavir/ritonavir-monotherapy vs Lopinavir/ritonavir plus selected Nucs, in HIV/HCV ARV-naive coinfected patients with chronic hepat*: *2006-005996-17 / KAMON1*. OSPEDALE S. RAFFAELE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005996-17, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

568b. EU-Clinical Trials Register 0. *A pilot, open label, randomised clinical trial assessing the 12 week immunological response in HIV-1 failing subjects receiving monotherapy with emtricitabine 200 mg once a day or emtricitabine 200*: *2006-001681-16 / Break*. FONDAZIONE NADIR ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001681-16, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

569b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Pilot, Open-Label, Randomized, Comparative Study of the Antiviral Efficacy of Lopinavir/Ritonavir Single-Drug Regimen versus Lopinavir/Ritonavir in Combination with Lamivudine/Zidovudine in Antir*: *2004-000816-24 / FRAN-03-001*. Abbott France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000816-24, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

570b. EU-Clinical Trials Register 0. *A prospective randomized, open-labelled, multi-centre trial comparing the safety and efficacy of Ritonavir-boosted Aptivus (Tipranavir, TPV/r) to that of Prezista(r) (Darunavir, DRV/r) in three-clas*: *2005-001866-15 / 1182.71*. Boehringer Ingelheim France SAS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001866-15, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

571b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Prospective Single Arm, Open-label, International, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Atazanavir (ATV) Powder Boosted with Ritonavir (RTV) Liquid with an O*: *2009-016361-28 / AI424397*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016361-28, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

572b. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised controlled trial of a strategy of switching to boosted protease inhibitor monotherapy versus continuing combination antiretroviral therapy for the long-term management of HIV-1 infecte*: *2007-006448-23 / PIVOT*. Medical Research Council (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006448-23, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

573b. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised open-label study comparing the safety and efficacy of ritonavir boosted lopinavir and 2-3N(t)RTI backbone versus ritonavir boosted lopinavir and raltegravir in participants virological*: *2009-012283-14 / SECOND-LINE*. National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012283-14, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

574b. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised open-label study comparing the safety and efficacy of three different combination antiretroviral regimens as initial therapy for HIV infection*: *2006-004476-12 / NCHECR001*. University of New South Wales (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004476-12, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

575b. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised trial of dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy vs. standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or switching to second-line ART*: *2014-002632-14 / ODYSSEY(PENTA20)*. Fondazione PENTA ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002632-14, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

576b. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised, double blind, double dummy, parallel group, active controlled trial to evaluate the antiviral efficacy of 400 mg QD nevirapine extended release formulation in comparison to 200 mg B*: *2007-003654-29 / 1100.1486*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003654-29, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

577b. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised, double blind, placebo-controlled, multicentre study in asymptomatic HIV infected patients to investigate pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety and toleration of UK-453,061*: *2005-004120-39 / A5271010*. Pfizer Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004120-39, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

578b. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial to compare the safety and efficacy of reduced dose efavirenz (EFV) with standard dose EFV plus two nucleotide reverse transcriptase in*: *2009-013795-44 / NCHECR-ENCORE1*. The Kirby Institute), University of New Sou (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013795-44, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

579b. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised, prospective study, assessing changes in cerebral function in treatment naive HIV-1 infected subjects commencing either boosted atazanavir with Truvada or boosted darunavir with maravi*: *2011-002656-14 / 1733*. Imperial College (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002656-14, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

580b. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized double-blind dose-finding multi-centre phase IIa study with VS411 for HIV-1 infection*: *2007-002460-98 / VS411-C201*. VIROSTATICS S. R.L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002460-98, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A2.

581b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized Phase II Trial for Patients with p16 Positive, Non-Smoking Associated, Locoregionally Advanced Oropharyngeal Cancer*: *2016-002244-16 / NRG-HN002*. Irish Clinical Oncology Research Group CLG, trading as Cancer Trials Ireland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002244-16, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

582b. EU-Clinical Trials Register 0. *A RANDOMIZED STUDY, POSPECTIVE, ON THREE DIFFERENT STRATEGY OF HIV POSITIVE NAIVE FOR THE ANTIRETROVIRAL THERAPY*: *2005-001164-32 / KISS*. AZIENDA OSPEDALIERA "OSPEDALI RIUNITI DI BERGAMO" (A.O. DI RILIEVO NAZIONALE) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001164-32, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

583b. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized, controlled, open-label trial to compare the efficacy, safety and tolerability of TMC114/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1 infected subjects. A substudy of*: *2005-002486-36 / TMC114-C211*. Tibotec Pharmaceuticals Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002486-36, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

584b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Phase 2 Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Once Weekly Subcutaneous Injections of a Sustained-Release VIP Analogue, PB1046, in Adu*: *2019-001598-10 / PB1046-PT-CL-0004*. PhaseBio Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001598-10, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

585b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Phase 2 Trial of APD811, an Oral IP Receptor Agonist, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension*: *2014-000667-40 / APD811-003*. Arena Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000667-40, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

586b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of the Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) Inhibitor Tadalafil in the Treatment of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension*: *2005-002692-33 / H6D-MC-LVGY*. Lilly ICOS LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002692-33, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

587b. EU-Clinical Trials Register 0. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF THE ADDITION OF INHALED ILOPROST IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL*

HYPERTENSION (PAH) RECEIVING ORAL SI: *2005-006192-13 / C200-006*. Actelion Pharmaceuticals US, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006192-13, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

588b. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized, open-label trial to compare the efficacy, safety and tolerability of DRV/rtv (800/100 mg) q.d. versus DRV/rtv (600/100 mg) b.i.d. in early treatment-experienced HIV-1 infected subjects*: *2007-001939-61 / TMC114-TiDP31-C229*. Tibotec Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001939-61, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

589b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Open-Label, International Study of Subcutaneous Recombinant Interleukin-2 (rIL-2, Aldesleukin) with and without Concomitant Antiretroviral Therapy in Patients with HIV-1 Infection and*: *2005-001490-95 / ESPRIT 002: STALWART*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001490-95, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

590b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Open-label, Study of Lopinavir/ritonavir 400/100 mg Tablet Twice-Daily + Co-formulated Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 200/300 mg Once-Daily Versus Lopinavir/ritonavir 400*: *2008-000881-22 / M10-336*. Abbott GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000881-22, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

591b. EU-Clinical Trials Register 0. *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*: *2019-002245-37 / TMC114FD2HTX1005*. Janssen Sciences Ireland UC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002245-37, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

592b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ralinepag to Improve Treatment Outcomes in PAH Patients*: *2018-001187-33 / ROR-PH-301(APD811-301)*. United Therapeutics Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001187-33, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

593b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Two Part, Phase 2 Open-label, Multi-Centre, Dose Escalation Hemodynamic Study to Evaluate Dose-Response and Safety of Inhaled LIQ861 (Treprostinil) in Pulmonary Arterial Hypertension (WHO Group 1*: *2018-003414-40 / LTI-201*. Liquidia Technologies, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003414-40, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

594b. EU-Clinical Trials Register 0. *AMBITION: A Randomised, Multicenter Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects with Pulmonary*

Arterial Hypertension: *2009-011150-17 / AMB112565*. GlaxoSmithKline R&D Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011150-17, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

595b. EU-Clinical Trials Register 0. *An Expanded Access Protocol for Subjects Who Have Completed Clinical Studies Involving Maraviroc*: *2011-004435-31 / MVC116278*. ViiV Healthcare UK Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004435-31, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

596b. EU-Clinical Trials Register 0. *An experiment of phase II open label about safety and Mifepristone vgx-410 anti-HIV activity on patients affected by HIV-1*: *2005-000728-18 / VT002*. AISAR ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEGLI ANTIMICROBICI E DELLE RESISTENZE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000728-18, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1, A2.

597b. EU-Clinical Trials Register 0. *An interaction study to evaluate changes in blood pressure following 1, 1.5, 2, and 2.5 mg riociguat tid (dose titration) compared to placebo treatment on the background of stable sildenafil pretre*: *2010-018863-40 / BAY63-2521/15096*. Bayer HealthCare AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018863-40, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

598b. EU-Clinical Trials Register 0. *An international phase II trial assessing tolerability and efficacy of sequential Methotrexate-Aracytin-based combination and R-ICE combination, followed by high-dose chemotherapy supported by auto*: *2014-003031-19 / IELSG42*. INTERNATIONAL EXTRANODAL LYMPHOMA STUDY GROUP (IELSG) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003031-19, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

599b. EU-Clinical Trials Register 0. *An open, prospective study to compare the safety and efficacy of raltegravir vs. atazanavir / ritonavir, both in combination with tenofovir DF and emtricitabine, in the treatment of HIV-infection i*: *2009-015904-24 / UKB-2009-MED-I-JKR-01*. Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015904-24, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

600b. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Phase III Study to Assess the Safety and Immunogenicity of a Vero Cell-Derived Whole Virus H5N1 Influenza Vaccine in an Adult and Elderly Population as well as in Specified Risk Groups*: *2008-000558-11 / 810705*. Baxter Innovations GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000558-11, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

601b. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label trial of TMC125 in HIV-1 infected subjects who were randomized in any sponsor selected TMC125 trial to an active control arm and either virologically failed or completed the entire tr*: *2004-001658-10 / TMC125-C211*. Tibotec Pharmaceuticals Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001658-10, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

602b. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label trial with TMC125 as part of an ART including TMC114/rtv and an investigator-selected OBR in HIV-1 infected subjects who participated in a DUET trial (TMC125-C206 or TMC125-C216)*: *2006-001287-23 / TMC125-C217*. Tibotec Pharmaceuticals Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001287-23, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

603b. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label trial with TMC278 25 mg q.d. in combination with a background regimen containing 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in HIV-1 infected subjects, who participated*: *2010-021209-18 / TMC278-TiDP6-C222*. Janssen R&D Ireland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021209-18, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

604b. EU-Clinical Trials Register 0. *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*: *2018-003481-13 / NEAT44*. NEAT ID Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003481-13, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

605b. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, multi-centre, randomised, switch study to evaluate the virological efficacy over 96 weeks of 2-drug therapy with DTG+RPV FDC in antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected su*: *2017-004040-38 / SSCR105/NEAT33*. NEAT ID Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004040-38, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

606b. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, randomised pilot study comparing the efficacy, safety and tolerability of raltegravir with protease inhibitor-based therapy in treatment-naïve, HIV/Hepatitis C co-infected injecting*: *2010-018326-39 / CB-2010-01*. Department of Genito-Urinary Medicine and Infectious Diseases (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018326-39, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

607b. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Randomized Study Evaluating a Switch from a Regimen of Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors plus any Third Agent to either a Regimen of Atazanavir/Ritonavir Once Daily and*: *2009-017032-41 / AI424-402*. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017032-41, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

608b. EU-Clinical Trials Register 0. *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*: *2015-000274-35 / DOLAM*. FUNDACIÓ LLUITA CONTRA LA SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

609b. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, roll-over study with rilpivirine in combination with a background regimen containing 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (N[t]RTIs) in human immunodeficiency vir*: *2014-002471-28 / TMC278IFD3004*. Janssen Sciences Ireland UC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002471-28, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

610b. EU-Clinical Trials Register 0. *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*: *2019-001961-34 / ANRS173*. INSERM ANRS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001961-34, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

611b. EU-Clinical Trials Register 0. *Be-PrEP-ared: HIV prevention with Pre-exposure prophylaxis - a demonstration project in high risk men having sex with men in Belgium*: *2015-000054-37 / ITM0514*. Institute of Tropical Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000054-37, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

612b. EU-Clinical Trials Register 0. *Biojector 2000 Open-Label Safety Study (BOSS) to Evaluate Signs and Symptoms Associated With a Needle-free Injection Device for Administration of Fuzeon to Patients With HIV-1 Infection*: *2016-000263-17 / ML19849*. F. Hoffmann-La Roche AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000263-17, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

613b. EU-Clinical Trials Register 0. *Biomedical interventions for HIV prevention in MSM in Amsterdam: a demonstration project*: *2014-002569-32 / izoz/0025*. Academic Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002569-32, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

614b. EU-Clinical Trials Register 0. *BREATHER (PENTA 16): Short-cycle therapy (SCT) (5 days on/ 2 days off) in young people with chronic HIV-infection*: *2009-012947-40 / PENTA16*. PENTA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012947-40, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

615b. EU-Clinical Trials Register 0. *Combination of Atazanavir and Raltegravir as Dual Strategy*: *2009-014656-30 / CARDS Study*. AZIENDA OSPEDALIERA "OSPEDALI RIUNITI DI BERGAMO" (A.O. DI RILIEVO NAZIONALE) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014656-30, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

616b. EU-Clinical Trials Register 0. *Combined Prevention of Sexually Transmitted Infections (STIs) in Men Who Have Sex with Men using oral TDF/FTC for HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)*: *2019-002829-29 / ANRS174*. INSERM ANRS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002829-29, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

617b. EU-Clinical Trials Register 0. *Comparación de dos alternativas de combinación de nucleósidos, en pacientes infectados por el HIV-1 con supresión virológica mantenida y en tratamiento con lamivudina (3TC). Estudio aleatorizado, m*: *2005-000005-65 / BICOMBO*. Servicio de Infecciones. Hospital Clínic de Barcelona (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000005-65, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

618b. EU-Clinical Trials Register 0. *Comparative, randomized, open study to evaluate maintenance with Darunavir/ritonavir once daily plus Lamivudine once daily versus continuing Darunavir/ritonavir once-daily plus Tenofovir/Emtricitab*: *2014-000515-14 / GESIDA8014*. Fundación SEIMC-GESIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000515-14, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

619b. EU-Clinical Trials Register 0. *DINAMICA VIRAL DEL VIH-1 EN SUJETOS QUE INICIAN TERAPIA CON RALTEGRAVIR (HIV-1 VIRAL DYNAMICS IN SUBJECTS INITIATING RALTEGRAVIR THERAPY)*: *2007-005951-40 / ITHACA*. FUNDACIÓ LLUITA CONTRA LA SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005951-40, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

620b. EU-Clinical Trials Register 0. *Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants*: *2015-001956-31 / 2015-001956-31*. Department of Infectious Diseases, Copenhagen University Hospital, Hvidovre. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001956-31, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

621b. EU-Clinical Trials Register 0. *DNA vaccination in HIV-vertically infected children*: *2007-002359-18 / PEDVAC*. Swedish Institute for Infectious Disease Control (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002359-18, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

622b. EU-Clinical Trials Register 0. *DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard o*: *2015-000360-34 / DUA-1463-SPI-0320-I*. Technische Universitaet Muenchen Fakultaet fuer Medizin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

623b. EU-Clinical Trials Register 0. *Early Access of MK-0518 in Combination With an Optimized Background Antiretroviral Therapy (OBT) in Highly Treatment Experienced HIV-1 Infected Patients With Limited to No Treatment Options*: *2006-003881-32 / 023-01*.

Merck & Co, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003881-32, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

624b. EU-Clinical Trials Register 0. *Early access of TMC114 in combination with low-dose ritonavir (RTV) and other antiretrovirals (ARVs) in highly treatment experienced HIV-1 infected subjects with limited to no treatment options*: *2005-002437-13 / TMC114-C226*. Tibotec Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002437-13, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

625b. EU-Clinical Trials Register 0. *Early Access of TMC125 in combination with other antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1 infected subjects with limited treatment options*: *2006-002499-16 / TMC125-C214*. Janssen R&D Ireland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002499-16, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

626b. EU-Clinical Trials Register 0. *EFFECT OF MARAVIROC ON THE TRANSCRIPTION OF THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1 (HIV-1) IN RESTING CD4+ T LYMPHOCYTES IN PATIENTS ON ANTIRETROVIRAL TREATMENT WITH SUPPRESSED VIRAL LOAD*: *2012-003215-66 / MARAVITRANS*. FIBio Hospital Universitario Ramón y Cajal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003215-66, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

627b. EU-Clinical Trials Register 0. *Effectiveness of a dual therapy based on dolutegravir plus lamivudine on reduction of the viral reservoir, immune recovery and immune activation compared with a triple antiretroviral therapy based*: *2019-000800-14 / FIS-TAR-01-2019*. Fundación Pública Andaluza para la Gestión en Salud de Sevilla (FISEVI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000800-14, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

628b. EU-Clinical Trials Register 0. *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*: *2017-004750-42 / 2D-STUDY*. FUNDACIÓ LLUITA CONTRA LA SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004750-42, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

629b. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy in the central nervous system (CNS) of two combination regimens with different penetration rank in HIV-positive na?ve patients*: *2010-023264-40 / SNC*. AZIENDA OSPEDALIERA S. GERARDO DI MONZA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023264-40, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

630b. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy of atazanavir/ritonavir monotherapy as maintenance in patients with viral suppression. Randomized, open label non inferiority trial. (MODAt STUDY)*: *2010-020442-10 / MODAt*. FONDAZIONE CENTRO S.

RAFFAELE DEL MONTE TABOR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020442-10, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

631b. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy of dual antiretroviral treatment with maraviroc plus ritonavir-boosted darunavir in early rescue therapy in patients with HIV-1 infection: pilot, multicenter, randomized, controlled and op*: *2012-003501-10 / 3883*. Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003501-10, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

632b. EU-Clinical Trials Register 0. *Eficacia virológica, inmunológica y trascendencia clínica del efecto de la lamivudina en pacientes portadores de la mutación M184V/I con fracaso terapéutico*: *2005-000028-17 / MAINTAINAVIR*. DAVID DALMAU (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000028-17, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

633b. EU-Clinical Trials Register 0. *Ensayo abierto, aleatorizado, de dos años de duración, en el que se comparan dos regímenes de primera línea en sujetos infectados por el VIH que no han recibido tratamiento antirretroviral previo: 2009-015113-44 / NEAT001*. ANSR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015113-44, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

634b. EU-Clinical Trials Register 0. *ENSAYO ABIERTO, MULTICÉNTRICO, DE FARMACOCINÉTICA POR ADMINISTRACIÓN DE DOSIS MÚLTIPLES Y DE SEGURIDAD Y EFICACIA DE 48 SEMANAS DE MARAVIROC EN COMBINACIÓN CON UN TRATAMIENTO DE BASE OPTIMIZADO PAR*: *2008-006873-33 / A4001031*. Pfizer S. A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006873-33, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

635b. EU-Clinical Trials Register 0. *"Ensayo clínico en fase III multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y con control activo para evaluar la seguridad y la eficacia de raltegravir (MK-0518) administrado una vez al día frente a ralte*: *2008-002733-70 / 0518-071-01*. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002733-70, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

636b. EU-Clinical Trials Register 0. *Ensayo clínico para evaluar el efecto sobre la grasa subcutánea del cambio de EFV por LPV/r en pacientes infectados por VIH que desarrollaron lipoatrofia que sigue siendo clínicamente evidente a pe*: *2009-010611-33 / LIPOKAL*. Fundació clinic per a la Recerca biomèdica (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010611-33, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

637b. EU-Clinical Trials Register 0. *ENSAYO CLÍNICO PILOTO PARA EVALUAR LA SEGURIDAD DE LA REDUCCION DE DOSIS DE RITONAVIR EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH EN TRATAMIENTO CON TIPRANAVIR/RITONAVIR 500/200 MG CADA 12 HORAS*: *2007-004825-35 / TPVRTV_500100_IQ*. FUNDACIÓ LLUITA CONTRA LA SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004825-35, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

638b. EU-Clinical Trials Register 0. *ENSAYO CLÍNICO PILOTO PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE CAMBIAR EL ITINAN O EL IP A MARAVIROC EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH-1 CON CARGA VIRAL INDETECTABLE Y DISLIPEMIA ASOCIADA A LOS ANT*: *2009-011868-11 / MARAVI-SWITCH*. Lluita contra la Sida Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011868-11, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

639b. EU-Clinical Trials Register 0. *Ensayo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad, de una estrategia de simplificacion temprana a Trizivir, en pacientes con supresion virologica tras tratamiento antiretroviral con Combiv*: *2004-002296-16 / FASTER*. Antonio Antela López (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002296-16, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

640b. EU-Clinical Trials Register 0. *Ensayo randomizado para determinar el tratamiento óptimo de pacientes con infección por VIH en quienes la terapia con TARGA de primera y segunda línea ha fracasado*: *2005-002114-38 / G9901441*. Medical Research Council Clinical Trials Unit (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002114-38, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

641b. EU-Clinical Trials Register 0. *Estudio de extension abierto, de 48 semanas de duracion, para evaluar la administracion de elvucitabina en combinacion con agentes antirretrovirales de base en sujetos que hayan completado 14 dias*: *2006-006194-25 / ACH443-018*. Achillion Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006194-25, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

642b. EU-Clinical Trials Register 0. *Estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y eficacia de 50 mg una vez al día de GSK1349572 frente a 400 mg dos veces al día de Raltegravir, ambos administrados en com*: *2009-018001-51 / ING111762*. Viiv Healthcare S. L (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

643b. EU-Clinical Trials Register 0. *Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de 50 mg de GSK1349572 una vez al día, frente a 400mg de raltegravir dos veces al día, ambos administrados con u*: *2009-017950-11 / ING113086*. ViiV Healthcare S.L (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

644b. EU-Clinical Trials Register 0. *ESTUDIO PILOTO, ABIERTO, COMPARATIVO Y ALEATORIZADO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE DARUNAVIR/RITONAVIR 900/100 MG UNA VEZ AL DIA COMO ESTRATEGIA DE SIMPLIFICACION DEL TRATAMIENTO ANTIRRETR*: *2007-005979-34 / DRV 900100*

QD. FUNDACIÓ LLUITA CONTRA LA SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005979-34, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

645b. EU-Clinical Trials Register 0. *Evaluation of inflammatory immune parameters predicting cardiovascular risk in HIV-1-infected antiretroviral therapy naive patients treated with atazanavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir base*: *2008-006644-19 / CRISTAL*. AZIENDA OSPEDALIERA SAN GERARDO DI MONZA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006644-19, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

646b. EU-Clinical Trials Register 0. *Exploratory study on inflammatory immune response related to endothelial dysfunction in HIV-infected na?ve patients treated with abacavir compared to tenofovir-based regimens*: *2009-011662-28 / ABRACADABRA*. AZIENDA OSPEDALIERA SAN GERARDO DI MONZA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011662-28, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E4.

647b. EU-Clinical Trials Register 0. *Exploratory, open-label, randomized clinical trial to assess the efficacy of first-line dual vs. triple antiretroviral therapy (art) in hiv-1 reservoir and in peripheral compartments in hiv-infecte*: *2019-002733-10 / Dual-Triple-ART*. FUNDACIÓ LLUITA CONTRA LA SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002733-10, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

648b. EU-Clinical Trials Register 0. *Exploring novel mechanisms of vaccine failure and induction of pulmonary immunity following live attenuated influenza vaccination in HIV infected and uninfected individuals: a pilot study*: *2014-001924-31 / STH18166*. Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001924-31, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

649b. EU-Clinical Trials Register 0. *First line treatment in HIV-related diffuse large cell non Hodgkin Lymphoma at "high risk", including early consolidation with high dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell tra*: *2006-006047-30 / ema2_LNH e HIV*. AZIENDA OSPEDALIERA SPEDALI CIVILI DI BRESCIA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006047-30, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

650b. EU-Clinical Trials Register 0. *High-dose chemotherapy with transplantation of gene-modified haematopoietic stem cells for HIV-positive patients with malignant diseases indicating an HSCT*: *2005-003026-26 / ARL - GT 2005*. University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003026-26, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

651b. EU-Clinical Trials Register 0. *HIGH-DOSE SEQUENTIAL CHEMOTHERAPY AND RITUXIMAB (R-HDS) IN HIV+ PATIENTS WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA (NHL) REFRACTORY OR RELAPSED AFTER 1st LINE TREATMENT*: *2007-005506-42 / NHL-*

HIV+. OSPEDALE S. RAFFAELE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005506-42, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

652b. EU-Clinical Trials Register 0. *HIV Eradication by combining Agents to reverse Latency in vivo (HEAL-1): a randomized controlled trial*: *2017-002837-48 / HEAL-1-v1.5*. Erasmus MC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002837-48, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

653b. EU-Clinical Trials Register 0. *HIV Reservoir Dynamics After Switching To Dolutegravir in Patients on a PI/r Based Regimen. A Phase IV Open Randomized Trial*: *2014-004331-39 / INDOOR*. Fundació Vall Hebron Institut de Recerca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004331-39, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

654b. EU-Clinical Trials Register 0. *HIV-1 RNA decay in semen and rectum and changes in HIV reservoir in rectal tissue in ART-naïve HIV+ men treated with dolutegravir plus lamivudine compared to Bictegravir/FTC/TAF ("DOLLARS study")*: *2019-004109-28 / DOLLARS*. Daniel Podzamczer Palter (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004109-28, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

655b. EU-Clinical Trials Register 0. *Immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-infected patients presenting with acute AIDS-defining events (IDEAL-Study)*: *2010-022413-26 / IDEAL-Study*. University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022413-26, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

656b. EU-Clinical Trials Register 0. *Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naive HIV-1?infected patients (<100 CD4+ T cells/?L) taking antiretroviral regimens based on dolutegravir or ritonavir-boosted daru*: *2014-002281-70 / 2014-002281-70*. Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

657b. EU-Clinical Trials Register 0. *Impact of Raltegravir Intensification on HIV-1-infected Subjects with Complete Viral Suppression under Monotherapy with Protease Inhibitors. A 24-week controlled, open-label, proof-of-concept pilot*: *2011-004464-30 / RIPIM*. Institut de Recerca e la SIDA - IrsiCaixa- (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004464-30, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E6.

658b. EU-Clinical Trials Register 0. *IMPACTO DE LA INTENSIFICACIÓN CON RALTEGRAVIR EN LA LATENCIA VIRAL DE VIH-1 EN PACIENTES CON SUPRESIÓN VIRAL COMPLETA (IMPACT OF RALTEGRAVIR INTENSIFICATION ON HIV-1 VIRAL LATENCY IN PATIENTS WITH*: *2007-003801-28 / INTEGRAL*. Fundació de Lluita contra la SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2007-003801-28, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

659b. EU-Clinical Trials Register 0. *In patients taking Protease Inhibitors does switching to a Bictegravir, Tenofovir Alafenamide and Emtricitabine combination, reduce cardiovascular risk: An open-label, randomised, serial CT pilot s*: *2017-005033-22 / UOL001362*. University of Liverpool (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005033-22, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

660b. EU-Clinical Trials Register 0. *ING200336: A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women*: *2013-003527-11 / ING200336*. ViiV Healthcare S. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

661b. EU-Clinical Trials Register 0. *Intensification of HAART with Maraviroc (MVC) as first line therapy of HIV-1-infected patients to rapidly suppress viral replication and minimize the evolution of drug-resistant variants*: *2008-002978-35 / HLS05/2008*. AZIENDA OSPEDALIERA L. SACCO (A.O. DI RILIEVO NAZIONALE) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002978-35, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

662b. EU-Clinical Trials Register 0. *Intermediate and high risk localized, completely resected, gastrointestinal stromal tumors (GIST) expressing KIT receptor: a controlled randomized trial on adjuvant Imatinib mesylate (Glivec) versu*: *2004-001810-16 / 62024*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001810-16, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

663b. EU-Clinical Trials Register 0. *KONCERT A Kaletra ONCE daily Randomised Trial of the pharmacokinetics, safety and efficacy of twice-daily versus once-daily lopinavir/ritonavir tablets dosed by weight as part of combination antir*: *2009-013648-35 / PENTA 18*. PENTA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013648-35, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

664b. EU-Clinical Trials Register 0. *Large, Simple Trial Comparing Two Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy (The SMART Study)*: *2004-000441-38 / CPCRA 065*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000441-38, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

665b. EU-Clinical Trials Register 0. *MARAT Study "Pharmacokinetics of MARaviroc and boosted ATazanavir dual regimen in stable HIV-infected patients"*: *2014-004692-22 / NA*. University of Torino (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004692-22, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

666b. EU-Clinical Trials Register 0. *Maraviroc Add-On Therapy for Steatohepatitis in HIV - The MASH Study*: *2017-003172-32 / MASH*. Imperial College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003172-32, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

667b. EU-Clinical Trials Register 0. *Maraviroc Switch collaborative study A randomised, open-label study to evaluate the efficacy and safety of maraviroc (MVC) as a switch for either nucleoside or nucleotide analogue reverse transcr*: *2011-002107-15 / Kirby-MARCH*. Kirby Institute, University of New South Wa (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002107-15, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

668b. EU-Clinical Trials Register 0. *MoLO study - Evaluation of cost/efficacy ratio of monotherapy with lopinavir/ritonavir versus standard in patients treated with protesi inhibotors in virologic suppressison*: *2008-007765-23 / MoLO*. SIMIT sezione Regione Lombardia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007765-23, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

669b. EU-Clinical Trials Register 0. *Multicenter, Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Antiretroviral Activity of Raltegravir in Combination With an Optimized B*: *2004-005037-19 / 0518-005*. Merck Sharp & Dohme Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005037-19, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E6.

670b. EU-Clinical Trials Register 0. *MULTICENTRE STUDY TO ASSESS CHANGES IN BONE MINERAL DENSITY OF THE SWITCH FROM PROTEASE INHIBITORS TO DOLUTEGRAVIR IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS WITH LOW BONE MINERAL DENSITY*: *2013-000547-85 / OSTEODOLU*. FUNDACIÓ LLUITA CONTRA LA SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000547-85, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

671b. EU-Clinical Trials Register 0. *MULTICENTRE STUDY TO ASSESS CHANGES IN BONE MINERAL DENSITY OF THE SWITCH FROM TENOFOVIR TO ABACAVIR IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS WITH LOSS OF BONE MINERAL DENSITY (ESTUDIO MULTICÉNTRICO PARA EVALUAR*: *2010-019879-29 / OSTEOTENOFOVIR*. FUNDACIÓ LLUITA CONTRA LA SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019879-29, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

672b. EU-Clinical Trials Register 0. *NATIONAL, MULTICENTER, RANDOMISED, OPEN STUDY TO VALUATE THE EFFICACY OF DIFFERENT THERAPEUTIC STRATEGIES TO AVOID THE IMMUNOLOGIC FAILURE IN MULTIRESISTENT HIV-1 INFECTED PATIENTS*: *2004-001827-39 / SIFIM*. OSPEDALE S. RAFFAELE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001827-39, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E7.

673b. EU-Clinical Trials Register 0. *Neuropsiquiatric Evolution After Introduction of Raltegravir QD in substitution of dolutegravir: NEAR QD Study*: *2017-003541-17 / FIMHCSBR-2017*. FIMABIS Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003541-17, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E4.

674b. EU-Clinical Trials Register 0. *NEW ERA STUDY HIV and Eradication: A multicenter, open-label, non-randomized trial to evaluate treatment with multi-drug class (MDC) HAART and its impact on the decay rate of latently infected*: *2008-002070-35 / MUC_NewEra_3.1*. MUC Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002070-35, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

675b. EU-Clinical Trials Register 0. *Non-inferiority,randomized clinical trial to evaluate the efficacy and the safety of the use of fixed-dose combination efavirenz/tenofovir/emtricitabine (Atripla) administered in alternate days ve*: *2011-004038-33 / INMI/001/11*. ISTITUTO NAZIONALE DELLE MALATTIE INFETTIVE LAZZARO SPALLANZANI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004038-33, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

676b. EU-Clinical Trials Register 0. *Open-label safety study of TMC114 in combination with low dose RTV and other ARVs in highly experienced HIV-1 infected patients with limited or no treatment options*: *2005-000793-45 / TMC114-C209*. Tibotec Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000793-45, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

677b. EU-Clinical Trials Register 0. *Open-Label, Multiple-Dose, Drug Interaction Study to Assess the Effect of Famotidine with or without Tenofovir on the Pharmacokinetics of Atazanavir when given with Ritonavir in HIV-Infected Subjec*: *2006-003163-31 / AI424-328*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003163-31, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

678b. EU-Clinical Trials Register 0. *Open-label, randomised clinical trial to compare the virological efficacy and safety of Atazanavir/Ritonavir on a background of Tenofovir and Emtricitabine vs. Nevirapine on same background, in HIV*: *2005-004330-40 / 1100.1470*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004330-40, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

679b. EU-Clinical Trials Register 0. *Optimized Phase III Trial of Immuno-stimulation with Maraviroc, a CCR5 antagonist, combined with Anti Retroviral Therapy (cART) in advanced, Late diagnosed HIV-1 infected patients with an AIDS-defi*: *2010-022293-14 / ANRS146OPTIMAL*. Inserm-ANRS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-

022293-14, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

680b. EU-Clinical Trials Register 0. *Optimizing Susceptibility to CCR5 Antagonist Response*: *2010-018709-12 / OSCAR*. FONDAZIONE CENTRO S. RAFFAELE DEL MONTE TABOR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018709-12, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

681b. EU-Clinical Trials Register 0. *Outcome of plasma lipid profile in patients switching from Atripla(r) to Eviplera(r) compared to continuing on Atripla(r) (EfaRiLipidomics)*: *2015-002319-13 / EfaRiLipidomics*. Fundació Hospital Vall Hebron Institut de Recerca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002319-13, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

682b. EU-Clinical Trials Register 0. *Pharmacokinetic and safety study of RAltegravir and atazanavir in a once DAily dose regimen in HIV-1 in-fected patients (PRADA)*: *2008-008556-16 / PRADA*. Radboud University Nijmegen Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008556-16, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

683b. EU-Clinical Trials Register 0. *PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS IN THE OPTIMIZATION OF ANTIRETROVIRAL TREATMENT*: *2007-003896-38 / AIDS PED 2007*. AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SAN MARTINO GENOVA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003896-38, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

684b. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 2b study to select a once daily oral dose of GSK2248761 administered with tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects*: *2010-018487-16 / SGN113404*. ViiV Healthcare UK Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018487-16, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

685b. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase I/II Open-Label, Pharmacokinetic and Safety Study of a Novel Protease Inhibitor (BMS-232632, ATAZANAVIR, ATV, REYATAZ(tm)) in Combination Regimens in Antiretroviral Therapy (ART)-Naïve and Exper*: *2014-005134-64 / AI424-020*. Bristol-Myers Squibb Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005134-64, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

686b. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase I/II study for patients with newly diagnosed glioblastoma testing nelfinavir in combination with radiotherapy and concomitant and adjuvant temozolomide*: *2008-001078-34 / 07-09-04/07*. Maastro clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001078-34, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

687b. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase I/II Study of the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-infected Children and Adolescen*: *2017-001518-27 / MK-1439-027*. NIAID, NICHD, NIMH (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001518-27, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

688b. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II open-label randomized multicenter trial to compare the efficacy and safety of two different doses of raltegravir and efavirenz, all in combination with tenofovir and lamivudine, in naive H*: *2008-004970-41 / ANRS 12 180*. Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales. ANRS. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004970-41, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

689b. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase IIb, Double-Blinded, Multicenter, Randomized Study to Assess the Effect on Central Nervous System (CNS) Toxicity of Switching from ATRIPLA(tm) (Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine) to MK-1439A*: *2015-003617-18 / 1439A-028*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003617-18, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2, nicht E4.

690b. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase IV, multicenter, randomized, open-label pilot study of Truvada or Emtricitabine alone versus HAART interruption in HIV-infected patients who need to interrupt HAART and who are infected with*: *2005-004654-28 / GS-ES-164-0151*. Gilead Sciences S. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004654-28, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

691b. EU-Clinical Trials Register 0. *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*: *2017-003470-14 / FIMHCSVIH-2017*. FIMABIS Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003470-14, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

692b. EU-Clinical Trials Register 0. *Pilot phase IV, multicenter, randomized, open-label and controlled study to assess the evolution of peripheral body fat distribution after switching from AZT containing backbone to Truvada in HIV-1*: *2005-005786-11 / GS-ES-164-0154*. Gilead Sciences S.L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005786-11, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

693b. EU-Clinical Trials Register 0. *Pilot study - Short duration therapy of acute hepatitis C genotypes 1 or 4 in HIV-infected patients: efficacy and tolerability of grazoprevir 100mg/elbasvir 50mg during 8 weeks*: *2016-001125-13 / SAHIV-IMEA50*. IMEA (Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée)-Fondation Léon M'Ba (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001125-13, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

694b. EU-Clinical Trials Register 0. *Pilot study for the evaluation of the safety and the feasibility of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in patients on stable treatment with two NRTIs + atazanavir/ritonav*: *2009-011273-32 / 149/09*. POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011273-32, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

695b. EU-Clinical Trials Register 0. *PILOT STUDY OF NOVEL COMBINATION OF MARAVIROC + ATAZANAVIR/RITONAVIR VS ATAZANAVIR/RITONAVIR + EMTRICITABINE/TENOFOVIR FOR THE TREATMENT OF TREATMENT NAÏVE HIV-INFECTED PATIENTS WITH R5 HIV-1*: *2008-007038-24 / A4001078*. ViiV Healthcare UK Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007038-24, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

696b. EU-Clinical Trials Register 0. *Pilot study to assess efficacy and safety of Sofosbuvir/Ledipasvir (GS-5885) fixed-dose combination with Ribavirin in NS3/4A protease inhibitor-experienced subjects with HCV genotype 1 infection an*: *2013-002607-33 / ANRSHC31SOFTRIH*. Inserm-ANRS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002607-33, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

697b. EU-Clinical Trials Register 0. *PILOT STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF SWITCHING PROTEASE INHIBITOR TO ETRAVIRINE IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS WITH VIREMIA SUPPRESSION (ESTUDIO PILOTO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD*: *2009-016455-21 / ETRA-SWITCH*. FUNDACIÓ LLUITA CONTRA LA SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016455-21, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

698b. EU-Clinical Trials Register 0. *PRe-exposure Option for reducing HIV in the UK: an open-label randomisation to immediate or Deferred daily Truvada for HIV negative gay men*: *2012-002373-56*. Medical Research Council (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002373-56, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

699b. EU-Clinical Trials Register 0. *Primary chemotherapy with temozolomide vs. radiotherapy in patients with low grade gliomas after stratification for genetic 1p loss: a phase III study*: *2004-002714-11 / EORTC 22033-26033*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002714-11, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

700b. EU-Clinical Trials Register 0. *Prospective, multi-center, double-blind, randomized, active-controlled, triple-dummy, parallel-group, group-sequential, adaptive Phase 3 clinical study to compare the efficacy and safety of maciten*: *2014-004786-25 / AC-077A301*. Actelion Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004786-25, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

701b. EU-Clinical Trials Register 0. *Prospective, multicenter, open-label study evaluating the effects of first-line oral combination therapy of macitentan and tadalafil in patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension*: *2015-002078-19 / AC-055-405*.

ACTELION Pharmaceuticals France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002078-19, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

702b. EU-Clinical Trials Register 0. *PROSPECTIVE, RANDOMISED, CROSSOVER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL TO ASSESS THE LIPID-LOWERING EFFECT OF ADDING TENOFOVIR/EMTRICITABINE CO-FORMULATION VS PLACEBO TO HIV-1-INFECTED SUBJECTS*: *2011-002853-77 / TULIP*. FUNDACIÓ LLUITA CONTRA LA SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002853-77, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

703b. EU-Clinical Trials Register 0. *PROTEAse inhibitor (DRV/rtv) in mono- or triple therapy in suppressed HIV-1 infected subjects*: *2011-001635-23 / TMC114IFD3003*. Janssen Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001635-23, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

704b. EU-Clinical Trials Register 0. *PRotease-Inhibitors MOnotherapy Strategies as maintenance therapy in persons with fully suppressed HIV replication: results from an open-label randomized comparative trial (PRIMO Trial)*: *2009-016697-32 / INMI/001/09*. ISTITUTO NAZIONALE DELLE MALATTIE INFETTIVE LAZZARO SPALLANZANI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016697-32, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

705b. EU-Clinical Trials Register 0. *Raltegravir/Atazanavir pharmacokinetics and evaluation of lipids*: *2008-001881-10 / RAPHAEL study*. AZIENDA OSPEDALIERA "OSPEDALI RIUNITI DI BERGAMO" (A.O. DI RILIEVO NAZIONALE) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001881-10, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

706b. EU-Clinical Trials Register 0. *Raltegravir-based regimen versus raltegravir-based regimen plus atorvastatin for reducing ?inflamaging? (aging-related complication) in HIV-infected patients older than 60 years*: *2015-002682-30 / RALATOR*. FUNDACIÓ LLUITA CONTRA LA SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002682-30, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

707b. EU-Clinical Trials Register 0. *RANDOMISED AND PROSPECTIVE CLINICAL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LOPINAVIR/RITONAVIR MONOTHERAPY VS DARUNAVIR/RITONAVIR MONOTHERAPIES AS SIMPLIFICATION SWITCHING STRATEGIES OF PI/NN*: *2009-013287-39 / LOPIDAR*. FUNDACIÓ LLUITA CONTRA LA SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013287-39, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

708b. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomised trial comparing the introduction of an immediate or deferred new HAART regimen in failing HIV infected patients: the role of*

lamivudine monotherapy: *2009-010189-48 / MONO study*. OSPEDALE S. RAFFAELE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010189-48, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

709b. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomized multicenter study on security and efficacy of therapeutic switch to maraviroc + darunavir/ritonavir once daily in patients who are in triple antiretroviral regimen with three drugs belo*: *2010-023316-13 / 1384/10*. POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023316-13, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

710b. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomized Phase III Trial of Lenalidomide Versus Observation Alone in Patients with Asymptomatic High-Risk Smoldering Multiple Myeloma*: *2012-000750-66 / 12-02*. ICORG-the All Ireland Co-operative Oncology Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000750-66, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

711b. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomized, controlled, multicentric trial to evaluate efficacy and safety of the switch from a LPV/r based therapy to an ATV/r or a NVP based treatment in association with ABC/3TC, in HIV patient*: *2006-006716-30 / 128/2006/O/Sper*. AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006716-30, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

712b. EU-Clinical Trials Register 0. *"Randomized, Multicenter, Open-label, Phase III Study of Plitidepsin in Combination with Dexamethasone vs. Dexamethasone Alone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma"*: *2009-016138-29 / APL-C-001-09*. Pharma Mar S. A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016138-29, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

713b. EU-Clinical Trials Register 0. *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*: *2017-000040-17 / ANRS170QUATUOR*. Inserm-ANRS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000040-17, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

714b. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomized,multicenter,open-label, study of monoterapy with darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir vs standard of care in virologically suppressed HIV-infected patients*: *2012-004556-11 / 2PM*. OSPEDALE S. RAFFAELE DI MILANO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004556-11, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

715b. EU-Clinical Trials Register 0. *Removal of dolutegravir by hemodialysis in HIV-infected patients with end-stage renal disease*: *2015-000856-16 / DTG_HD*. FUNDACIÓ LLUITA CONTRA LA SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000856-16, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

716b. EU-Clinical Trials Register 0. *REYAGEN study. Optimization of unboosted atazanavir dosing, when associated with tenofovir, guided by pharmacogenetics profile of HIV-patients*: *2009-014216-35 / PG001*. AZIENDA SANITARIA LOCALE 4 DI TORINO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014216-35, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

717b. EU-Clinical Trials Register 0. *Rifapentine-containing treatment shortening regimens for pulmonary tuberculosis: A randomized, open-label, controlled phase 3 clinical trial*: *2015-003446-45 / TBTCS31/A5349*. Unidad de investigación en Tuberculosis de Barcelona (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003446-45, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

718b. EU-Clinical Trials Register 0. *Safety and efficacy of SCH 417690 in HIV-infected treatment-naive subjects*: *2004-000390-59 / P03802*. SCHERING-PLOUGH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000390-59, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

719b. EU-Clinical Trials Register 0. *Safety and efficacy of switching a stable combined antiretroviral therapeutic regimen to atazanavir with ritonavir plus lamivudine in treatment experienced HIV positive patients with full and stabl*: *2011-001060-21 / 374/11*. POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001060-21, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

720b. EU-Clinical Trials Register 0. *Simplification from Tenofovir plus Lamivudine or Emtricitabine plus Ritonavir-Boosted-Protease Inhibitor to Ritonavir-Boosted-Atazanavir plus Lamivudine in Virologically-Suppressed-HIV-Infected Adu*: *2014-002720-27 / 2014-002720-27*. Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002720-27, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

721b. EU-Clinical Trials Register 0. *SMILE: Strategy for Maintenance of HIV suppression with elvitegravir+darunavir/ritonavir in children (PENTA 17) - A two-arm, Phase 2/3 multicentre, open-label, randomised study evaluating safety*: *2013-001476-37 / PENTA17*. Fondazione PENTA ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001476-37, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

722b. EU-Clinical Trials Register 0. *Strategic long term, immunologically driven treatment interruptions in previously naive patients starting HAART: a controlled, randomized, multicenter study*: *2006-002805-30 / THESIS*. AZIENDA OSPEDALIERA "OSPEDALI RIUNITI DI BERGAMO" (A.O. DI RILIEVO NAZIONALE) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002805-30, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

723b. EU-Clinical Trials Register 0. *Strategic study of dual-therapy with darunavir/ritonavir and rilpivirine QD versus triple-therapy in patients with suppressed viral load: virological efficacy and evaluation of non-HIV related morb*: *2012-005192-14 / HLS03/2012*. AZIENDA OSPEDALIERA L. SACCO (A.O. DI RILIEVO NAZIONALE) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005192-14, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

724b. EU-Clinical Trials Register 0. *Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START)*: *2008-006439-12 / INSIGHT001:STARTDAIDSID#10619*. Regents of the University of Minnesota (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

725b. EU-Clinical Trials Register 0. *Studio degli effetti immuno-virologici dell'interruzione di Maraviroc nei pazienti che stanno fallendo un regime contenente Maraviroc*: *2010-021651-79 / SHORT-STOP-MVC*. FONDAZIONE CENTRO S. RAFFAELE DEL MONTE TABOR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021651-79, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

726b. EU-Clinical Trials Register 0. *Studio PKCT - Pharmacokinetics of chemotherapy when given concurrently with antiretroviral (Protocol no. CSL01)*: *2010-023749-30 / PKCTnrCSL01*. FONDAZIONE CENTRO S. RAFFAELE DEL MONTE TABOR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023749-30, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

727b. EU-Clinical Trials Register 0. *Study of Once-Daily Abacavir/Lamivudine versus Tenofovir/Emtricitabine, Administered with Efavirenz in Antiretroviral-Naive, HIV-1 Infected Adult Subjects*: *2007-000454-31 / CNA109586*. GlaxoSmithKline Research and Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000454-31, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

728b. EU-Clinical Trials Register 0. *Study of Once-Daily Versus Twice-Daily Fosamprenavir plus Ritonavir, Administered with Abacavir/Lamivudine Once-Daily in Antiretroviral-Naïve HIV-1 Infected Adult Subjects*: *2006-005579-16 / APV109141*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005579-16, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

729b. EU-Clinical Trials Register 0. *Switch from a current boosted rtv PI to ATV/rtv based HAART regimen. Effect on metabolic and hepatic toxicity in HIV/HCV coinfected patients (COAT Study)*: *2008-004627-28 / MI2-COAT-2008*. AZIENDA OSPEDALIERA SPEDALI CIVILI DI BRESCIA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004627-28, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

730b. EU-Clinical Trials Register 0. *Switching from regimens consisting of a RTV -boosted protease inhibitor plus TDF/ FTC to a combination of RAltegravir pluis NevIrapine and IAmivudine in HIV patients with suppressed viremia and an*: *2013-001637-40 / MK-0518-284-01*. MSD Italia s.r.l (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2013-001637-40, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

731b. EU-Clinical Trials Register 0. *The early use of Antibiotics for at Risk CHildren with InfluEnza in primary care (ARCHIE): a double-blind randomised placebo-controlled trial*: *2013-002822-21 / ARCHIE001*. University of Oxford (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002822-21, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

732b. EU-Clinical Trials Register 0. *The efficacy and safety of initial triple versus initial dual oral combination therapy in patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension: A multi-center, double-blind, placebo-cont*: *2015-003438-28 / AC-065A308*. Actelion Pharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003438-28, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

733b. EU-Clinical Trials Register 0. *The RIO Trial: A randomised placebo controlled trial of ART plus dual long-acting HIV-specific broadly neutralising antibodies (bNAbs) vs ART plus placebo in treated Primary HIV Infection on viral*: *2019-002129-31 / 19IC5249*. Imperial College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002129-31, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

734b. EU-Clinical Trials Register 0. *Tipranavir/ritonavir 500/100 mg bid as a simplification strategy in HIV-1 infected subjects with an ongoing Tipranavir 500mg/Ritonavir 200mg bid regimen and undetectable viral load*: *2006-006117-32 / TPV/rSimplification Regimen*. OSPEDALE S. RAFFAELE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006117-32, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

735b. EU-Clinical Trials Register 0. *Tratamiento antirretroviral una vez al día en pacientes con infección por el VIH-1 no tratados previamente y con cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 100 céls/mm3. Estudio prospectivo aleatorizad*: *2006-006268-42 / ADVANZ-3*. Hospital Clinic B. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006268-42, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

736b. EU-Clinical Trials Register 0. *Treatment Interruption in Children with Chronic HIV-Infection: the TICCH Trial*: *2004-002050-66 / PENTA 11*. PENTA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002050-66, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

737b. EU-Clinical Trials Register 0. *Use of genotypic HIV-1 tropism testing in proviral DNA to guide CCR5 antagonist treatment in subjects with undetectable HIV-1 viremia*: *2011-000799-32 / PROTEST*. FUNDACIÓ LLUITA CONTRA LA SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000799-32, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E4.

738b. EU-Clinical Trials Register 0. *Very early FDG-PET/CT-response adapted therapy for advanced stage Hodgkin Lymphoma, a randomized phase III non-inferiority study of the*

EORTC Lymphoma Group: *2011-005473-22 / 20101-23101*. EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005473-22, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

739b. EU-Clinical Trials Register 0. *Vicriviroc (SCH 417690) in Combination Treatment with Optimized ART Regimen in Experienced Subjects (VICTOR-E2)*: *2005-001058-26 / P04285*. Schering-Plough Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001058-26, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

740b. EU-Clinical Trials Register 0. *Vicriviroc (SCH 417690) Treatment Protocol in HIV-Infected Subjects: A Substudy of P03802*: *2005-001843-49 / P04099*. Schering Plough Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001843-49, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

741b. EU-Clinical Trials Register 0. *Vicriviroc in Combination Treatment with an Optimized ART Regimen in HIV-Infected Treatment-Experienced Subjects (VICTOR-E4)*: *2006-006417-32 / P04889*. Schering-Plough Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006417-32, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

742b. EU-Clinical Trials Register 0. *Vicriviroc in Combination Treatment with Optimized ART Regimen in Experienced Subjects (VICTOR-E1)*: *2005-001057-21 / PO3672*. Schering-Plough Research Insititute, a division of Schering Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001057-21, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

743b. EU-Clinical Trials Register 0. *ZENO-01 90Y ibritumomab tiuxetan in patients with extra-nodal marginal zone B-cell lymphoma of Mucosa associated lymphoid tissue (MALT Lymphoma)*: *2012-001768-31 / ZENO-01*. AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001768-31, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

744b. WHO ICTRP 2012. *A 14-Day, Randomized, Double-Blind, Comparative Viral Kinetic Study*: *EUCTR2006-005968-13-DE / ACH443-014A*. Achillion Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005968-13-DE, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

745b. WHO ICTRP 2012. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 2b Trial to Determine The Efficacy, Tolerability And Safety Of 3 Dose Regimens Of RDEA806 and Open-Label Efavirenz as Active Control in HIV 1-Infected, Antiretroviral Naïve Subjects - Dose Response Naive Efficacy Study*: *EUCTR2008-005113-21-GB / RDEA806-202*. Ardea Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005113-21-GB, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

746b. WHO ICTRP 2012. *A PHASE 2B MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, COMPARATIVE TRIAL OF UK-453,061, IN COMBINATION WITH TENOFOVIR DF AND EMTRICITABINE VERSUS EFAVIRENZ IN COMBINATION WITH TENOFOVIR DF AND EMTRICITABINE FOR THE TREATMENT OF ANTIRETROVIRAL-NAIVE HIV-1 INFECTED SUBJECTS*: *EUCTR2007-004379-20-GB / A5271015*. Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004379-20-GB, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

747b. WHO ICTRP 2012. *A phase 3, open-label 96-week extension study of the safety of apricitabine in treatment-experienced HIV-1 infected patients who have completed protocol AVX-301 or AVX-302 or who have met the criteria for open-label access to ATC because of*: *EUCTR2008-001486-28-GB / AVX-303*. Avexa Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001486-28-GB, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

748b. WHO ICTRP 2012. *A Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, parallel group study to compare the efficacy and safety of GW873140 400mg BID in combination with a ritonavir-containing optimised background therapy (OBT) regimen versus placebo plus OBT over 48 weeks in HIV-1 infected, treatment-experienced subjects with drug-resistant CCR5-tropic virus*: *EUCTR2005-001247-39-HU / CCR104456*. GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001247-39-HU, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

749b. WHO ICTRP 2012. *A Phase III, Randomized, Controlled, Open-label, Multicentre, Three Arm Study to Compare the Efficacy and Safety of a Dual-boosted HIV-1 Protease Inhibitor (PI) regimen of Fosamprenavir (FPV)/ Lopinavir (LPV)/Ritonavir (RTV)/1400mg/533mg/133mg Twice Daily (BID) and an Increased Dosage Regimen of FPV/RTV 1400mg/100mg BID Versus the Standard Dosage Regimen of FPV/RTV 700mg/100mg BID for 24 Weeks in Multiple-PI Experienced, HIV-infected Adults Experiencing Virological Failure*: *EUCTR2004-003827-10-ES / APV102002*. GlaxoSmithKline S. A. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-003827-10-ES, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E6.

750b. WHO ICTRP 2012. *A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel group study to compare the efficacy and safety of GW873140 400mg BID in combination with a ritonavir-containing optimized background therapy (OBT) regimen versus placebo plus OBT over 48 weeks in HIV-1 infected, treatment-experienced subjects with drug-resistant CCR5/CXCR4-tropic virus*: *EUCTR2005-001246-16-HU / CCR104458*. GlaxoSmithKline Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001246-16-HU, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

751b. WHO ICTRP 2012. *A Phase IV, Multi-center, Cross-sectional study to evaluate the I50L substitution among subjects experiencing virologic failure on a HAART regimen containing atazanavir (ATV)*: *EUCTR2004-002880-26-GB / AI424-128*. Bristol-Myers

Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002880-26-GB, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

752b. WHO ICTRP 2012. *A RANDOMIZED STUDY, POSPECTIVE, ON THREE DIFFERENT STRATEGY OF HIV POSITIVE NAIVE FOR THE ANTIRETROVIRAL THERAPY*: *EUCTR2005-001164-32-IT / KISS*. AZIENDA OSPEDALIERA "OSPEDALI RIUNITI DI BERGAMO" (A.O. DI RILIEVO NAZIONALE) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001164-32-IT, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

753b. WHO ICTRP 2012. *A study to assess the efficacy and safety of the withdrawal of nucleos/tide analogues with resistance in multitreated HIV-1-infected subjects with virological suppression*: *EUCTR2012-000198-21-ES / NUKE-OUT*. FUNDACIÓ LLUITA CONTRA LA SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000198-21-ES, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

754b. WHO ICTRP 2012. *Essai pilote évaluant un traitement antirétroviral associant le MK-0518, le darunavir/ritonavir (TMC114/r) et l'etravirine (TMC125) chez les patients infectés par le VIH-1, en échec virologique et porteurs de virus multi-résistants. - TRIO*: *EUCTR2007-000670-23-FR / ANRS 139*. Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales. ANRS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000670-23-FR, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

755b. WHO ICTRP 2012. *Estudio de extension abierto, de 48 semanas de duracion, para evaluar la administracion de elvucitabina en combinacion con agentes antirretrovirales de base en sujetos que hayan completado 14 dias de tratamiento en el protocolo ACH443-014A*: *EUCTR2006-006194-25-ES / ACH443-018*. Achillion Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006194-25-ES, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

756b. WHO ICTRP 2012. *Estudio piloto unicéntrico, abierto, aleatorizado para evaluar la evolución inmuno-virológica y clínica de una combinación con análogos a nucleósidos/nucléotidos (TrizivirÒ +Tenofovir) en pacientes multirresistentes en fracaso virológico*: *EUCTR2005-002203-17-ES / TETRIZ*. Fundació de Lluita contra la SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002203-17-ES, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

757b. WHO ICTRP 2012. *Etude pilote de la pharmacocinétique, de la tolérance et de l'efficacité du raltégravir associé à deux molécules actives parmi les analogues nucléosi(ti)diques et l'enfuvirtide, avant et après transplantation hépatique chez des patients VIH+ en insuffisance hépatique sévère. - LIVERAL*: *EUCTR2009-014616-36-FR / ANRS148*. Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales. ANRS. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014616-36-FR,

abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

758b. WHO ICTRP 2012. *EUCTR2009-010189-48-IT / MONO study*. OSPEDALE S. RAFFAELE (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010189-48-IT, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

759b. WHO ICTRP 2012. *EUCTR2010-021651-79-IT / SHORT-STOP-MVC*. FONDAZIONE CENTRO S. RAFFAELE DEL MONTE TABOR (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021651-79-IT, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

760b. WHO ICTRP 2012. *EUCTR2010-023749-30-IT / PKCTnrCSL01*. FONDAZIONE CENTRO S. RAFFAELE DEL MONTE TABOR (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023749-30-IT, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

761b. WHO ICTRP 2012. *Intensification of HAART with Maraviroc (MVC) as first line therapy of HIV-1-infected patients to rapidly suppress viral replication and minimize the evolution of drug-resistant variants - ND*: *EUCTR2008-002978-35-IT / HLS05/2008*. AZIENDA OSPEDALIERA L. SACCO (A.O. DI RILIEVO NAZIONALE) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002978-35-IT, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

762b. WHO ICTRP 2012. *NATIONAL, MULTICENTER, RANDOMISED, OPEN STUDY TO VALUATE THE EFFICACY OF DIFFERENT THERAPEUTIC STRATEGIES TO AVOID THE IMMUNOLOGIC FAILURE IN MULTIRESISTENT HIV-1 INFECTED PATIENTS*: *EUCTR2004-001827-39-IT / SIFIM*. OSPEDALE S. RAFFAELE (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001827-39-IT, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E7.

763b. WHO ICTRP 2012. *NATIONAL, MULTICENTER, RANDOMIZED,OPEN STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF LAMIVUDINE (300 MG QD) MONOTHERAPY AS AN ALTERNATIVE TO THERAPEUTIC INTERRUPTION IN PAZIENTS AFFECTED BY HIV-1, IN VIRAL FAILURE, WITH M184V MUTATION*: *EUCTR2004-001590-26-IT / MAS QUE NADA*. OSPEDALE S. RAFFAELE (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001590-26-IT, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

764b. WHO ICTRP 2012. *Prospective study of switch to 3TC monotherapy with evaluation of replication capacity in patients with virologic failure and 3TC resistance*: *EUCTR2004-002633-39-DE / SHCS-Projekt Nr. 408*. Prof. Dr. med. Milos Opravil, Universitätsspital Zürich (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002633-39-DE, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

765b. WHO ICTRP 2012. *Randomized, double-blind, placebo-controlled 7 day monotherapy Phase IIa study to evaluate the antiviral activity and safety of oral*

administered RTV-boosted BILR 355 (75 mg and 150 mg twice daily) in HIV-1-infected, NNRTI-experienced patients, followed by 28 day combination therapy with Tipranavir or Lopinavir based HAART-regimen: *EUCTR2005-004698-39-DE / 1188.31*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004698-39-DE, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

766b. WHO ICTRP 2012. *Strategic long term, immunologically driven treatment interruptions in previously naive patients starting HAART: a controlled, randomized, multicenter study - (Therapeutic Structured Interruptions Study)*: *EUCTR2006-002805-30-IT / THESIS*. AZIENDA OSPEDALIERA "OSPEDALI RIUNITI DI BERGAMO" (A.O. DI RILIEVO NAZIONALE) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002805-30-IT, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

767b. WHO ICTRP 2012. *THERAPEUTIC SIMPLIFICATION WITH THYMIDINE ANALOGUR SPARING REGIMENS IN PATIENTS ON EFFECTIVE HAART: A CONTROLLED, RANDOMIZED STUDY*: *EUCTR2005-004025-26-IT / TASTE*. AZIENDA OSPEDALIERA "OSPEDALI RIUNITI DI BERGAMO" (A.O. DI RILIEVO NAZIONALE) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004025-26-IT, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E7.

768b. WHO ICTRP 2013. *Antiretroviral treatment with maraviroc plus ritonavir-boosted darunavir for early salvage therapy*: *EUCTR2012-003501-10-ES / 3883*. Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003501-10-ES, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

769b. WHO ICTRP 2013. *MoLO study - Evaluation of cost/efficacy ratio of monotherapy with lopinavir/ritonavir versus standard in patients treated with protesi inhibotors in virologic suppressison. - ND*: *EUCTR2008-007765-23-IT / MoLO*. SIMIT sezione Regione Lombardia (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007765-23-IT, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

770b. WHO ICTRP 2013. *Therapeutic Vaccination against HPV16 in HIV+ Men with anal dysplasia*: *EUCTR2012-005466-34-NL / HPVAIN1*. Academic Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005466-34-NL, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

771b. WHO ICTRP 2014. *A PHASE 2B MULTICENTER, RANDOMIZED, COMPARATIVE TRIAL OF UK-453,061 VERSUS ETRAVIRINE IN COMBINATION WITH DARUNAVIR/RITONAVIR AND A NUCLEOTIDE/NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF ANTIRETROVIRAL EXPERIENCED HIV-1 INFECTED SUBJECTS WITH EVIDENCE OF NNRTI RESISTANT HIV-1*: *EUCTR2007-004392-19-DE / A5271022*. Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004392-19-DE, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

772b. WHO ICTRP 2014. *Evaluation of chronic hepatitis C treatment with PEG-IFN ALFA-2a and ribavirin in HIV-positive subjects with persistently normal transaminase levels. - Treatment of co-infected patients with normal ALT*: *EUCTR2007-005698-76-IT / HLS02/2007*. AZIENDA OSPEDALIERA L. SACCO (A.O. DI RILIEVO NAZIONALE) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005698-76-IT, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

773b. WHO ICTRP 2014. *Treatment with Rosuvastatin versus switching PI (protease inhibitor) in patients HIV with high cholesterol levels*: *EUCTR2013-000486-37-ES*. Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000486-37-ES, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

774b. WHO ICTRP 2015. *A Comparison of Adefovir and Tenofovir for the Treatment of Lamivudine-Resistant Hepatitis B Virus in People With HIV*: *NCT00033163 / 10678 A5127 AACTG A5127 ACTG A5127*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00033163, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

775b. WHO ICTRP 2015. *A Comparison of Two Anti-HIV Drug Regimens for Youth Who Have Failed Prior Therapy*: *NCT00102206 / 10131 P1053 PACTG P1053*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00102206, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

776b. WHO ICTRP 2015. *A Comparison of Two Anti-HIV Treatment Plans*: *NCT00005915 / 11619 CPCRA 064*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005915, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

777b. WHO ICTRP 2015. *A Comparison of Two Tests for Anti-HIV Drug Resistance*: *NCT00006490 / AACTG A5076 ACTG A5076*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006490, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2, nicht E4.

778b. WHO ICTRP 2015. *A Long Term Safety Study of Apricitabine in HIV-infected Patients*: *NCT00686270 / AVX-303*. Avexa (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00686270, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

779b. WHO ICTRP 2015. *A Phase II Dose-Ranging, Open-Labelled Trial of Foscarnet Salvage Therapy for AIDS Patients With Sight-Threatening CMV Retinitis Who Cannot Be*

Treated With Ganciclovir Due To Myelosuppression or Treatment Failure: *NCT00000691 / 11068 ACTG 093*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000691, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

780b. WHO ICTRP 2015. *A Phase IIIb Study Comparing Two Boosted Protease Inhibitor-based HAART Regimens in HIV-infected Patients Experiencing Their First Virologic Failure While Receiving an NNRTI-containing HAART Regimen*: *NCT00135395 / AI424-103*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00135395, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

781b. WHO ICTRP 2015. *A PK and Salvage Study for Children With HIV-infection*: *NCT00476359 / HIV-NAT 017*. The HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00476359, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

782b. WHO ICTRP 2015. *A Prospective Study of Multidrug Resistance and a Pilot Study of the Safety of and Clinical and Microbiologic Response to Levofloxacin in Combination With Other Antimycobacterial Drugs for Treatment of Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis (MDRTB) in HIV-Infected Patients*: *NCT00000796 / 11215 ACTG 238 CPCRA 026*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000796, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

783b. WHO ICTRP 2015. *A Study of Amphotericin B in the Treatment of Fungal Infections of the Mouth in HIV-Infected Patients Who Have Not Had Success With Fluconazole*: *NCT00001065 / 11271 ACTG 295*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001065, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

784b. WHO ICTRP 2015. *A Study of Amprenavir in HIV-Infected Patients*: *NCT00002405 / 264G*. Glaxo Wellcome (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002405, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

785b. WHO ICTRP 2015. *A Study of Megestrol Acetate in HIV-Infected Children*: *NCT00002182 / 266A Gamma 005*. Gamma Project - ACTU (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002182, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

786b. WHO ICTRP 2015. *A Study of Prevalence of the I50L Mutation When ATV Treated Patients Fail the Regimen*: *NCT00135447 / AI424-128*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00135447, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E4.

787b. WHO ICTRP 2015. *A Study to Compare The Ability of Different Anti-HIV Drugs to Decrease Viral Load After Nelfinavir (an Anti-HIV Drug)Treatment Failure*: *NCT00000918 / 11356 ACTG 400 Substudy A5013s Substudy A5022s*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000918, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

788b. WHO ICTRP 2015. *A Study to Demonstrate That Anti-HIV Drug Therapy Can be Stopped Without Causing Viral Resistance, and to Characterize Drug Elimination From the Body*: *NCT00029341 / ACTG A5131*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00029341, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2, nicht E4.

789b. WHO ICTRP 2015. *A Study to See If Taking One or Two Extra Drugs Can Lower HIV Levels in Patients Who Have Failed Their Anti-HIV Drug Treatment*: *NCT00006152 / 10898 A5061 AACTG A5061 ACTG A5061*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006152, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

790b. WHO ICTRP 2015. *Amprenavir/Ritonavir or Saquinavir/Ritonavir in HIV-Infected Subjects Following Failure With Kaletra as Their Second Protease Inhibitor*: *NCT00038519 / M00-261*. Abbott (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00038519, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

791b. WHO ICTRP 2015. *Amprenavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir or Efavirenz in HIV-Infected Subjects Following Failure With Kaletra (ABT-378/Ritonavir) as Their First Protease Inhibitor Based HAART*: *NCT00038532 / M01-287*. Abbott (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00038532, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

792b. WHO ICTRP 2015. *An open randomised trial to evaluate different therapeutic strategies of combination therapy for human immunodeficiency virus (HIV-1) Infection*: *ISRCTN44582462*. Medical Research Council (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN44582462, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

793b. WHO ICTRP 2015. *An Open Study of Foscarnet Treatment of Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus in Patients With the Acquired Immunodeficiency Syndrome and Other Immunodeficiencies*: *NCT00002021 / 020F 89-FOS-09A*. Astra USA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002021, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

794b. WHO ICTRP 2015. *An Open, Multicenter Study of Foscarnet Treatment of Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus in Patients With the Acquired Immunodeficiency Syndrome and Other Immunodeficiencies*: *NCT00002272 / 020G 89-FOS-09B*. Astra USA

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002272, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

795b. WHO ICTRP 2015. *Antiretroviral Treatment Strategies in Relation to Adherence, Resistance and Virological Treatment Failure*: *NCT01433601 / DotArv_Vietnam*. Karolinska Institutet (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01433601, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

796b. WHO ICTRP 2015. *Assessment of Group Peer Support to Children With HIV in Vietnam*: *NCT02035969 / K2012-56X-22028-01-3*. Karolinska Institutet (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02035969, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

797b. WHO ICTRP 2015. *Atazanavir Versus Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) in Patients Who Have Not Had Success With Protease Inhibitor-Containing HAART Regimen(s)*: *NCT00028301 / 302D AI424-043*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00028301, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

798b. WHO ICTRP 2015. *AVX754 (a New Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor [NRTI]) to Treat Drug-resistant HIV*: *NCT00126880 / AVX-201*. Avexa (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00126880, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

799b. WHO ICTRP 2015. *Beta-2 Microglobulin and Serum Cytokines x HAART*: *NCT00831207 / upeclin/HC/FMB-Unesp-19*. UPECLIN HC FM Botucatu Unesp (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00831207, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A1.

800b. WHO ICTRP 2015. *Cardiovascular Diseases in HIV-infected Patients HIV-HEART Study: 5 Years Follow-up*: *NCT01196273 / 09-4085*. University Hospital E. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01196273, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

801b. WHO ICTRP 2015. *Cardiovascular Diseases in HIV-infected Patients HIV-HEART Study: 7.5 Years Follow-up*: *NCT01667068 / 12-4970-BO*. University Hospital E. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01667068, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

802b. WHO ICTRP 2015. *Comparison of Foscarnet Versus Vidarabine in the Treatment of Herpes Infection in Patients With AIDS Who Have Not Had Success With Acyclovir*: *NCT00000985 / 11070 ACTG 095*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000985, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

803b. WHO ICTRP 2015. *Comparison of Two Dosing Regimens of GW433908/Ritonavir Versus Lopinavir/Ritonavir for 48 Weeks in HIV Patients Who Have Taken Protease Inhibitors and Experienced Virological Failure*: *NCT00025727 / 316C*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00025727, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

804b. WHO ICTRP 2015. *Dual Versus Triple Protease Inhibitor Combinations, Including Ritonavir, in HIV Infected People*: *NCT00028366 / 10681 A5143 AACTG A5143 ACTG A5143 Substudy AACTG A5147S Substudy ACTG A5147S*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00028366, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

805b. WHO ICTRP 2015. *EFFECT OF MARAVIROC ON REACTIVATION OF HIV IN MEMORY CD4 CELLS IN TREATED PATIENTS WITH UNDETECTABLE VIRAL LOAD*: *EUCTR2012-003215-66-ES / MARAVITRANS*. FIBio Hospital Universitario Ramón y Cajal (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003215-66-ES, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

806b. WHO ICTRP 2015. *Effect of Vaccination on Turnover of Lamivudine (3TC) Sensitive and Resistant Virus Populations in HIV-1-Infected Individuals*: *NCT00001080 / 11311 ACTG 340*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001080, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

807b. WHO ICTRP 2015. *Effectiveness of a sildenafil citrate suspension for pulmonary hypertension in children: a randomised pragmatic trial*: *ISRCTN74887957*. National Institute of Quality Control in Health - Oswaldo Cruz Foundation (Brazil) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN74887957, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

808b. WHO ICTRP 2015. *Effectiveness of Efavirenz-based Regimen in HIV-1-infected Patients With Nevirapine Hypersensitivity*: *NCT01044810 / BIDI-EFV*. Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01044810, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

809b. WHO ICTRP 2015. *Effects of MAC Preventive Therapy on Disease-Causing Bacteria in HIV-Infected Patients: A Substudy of CPCRA 048*: *NCT00000933 / 11607 CPCRA 054 Parent Study CPCRA 048*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000933, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

810b. WHO ICTRP 2015. *Efficacy and Tolerability of an Antiretroviral Bi-Therapy in HIV Infected Patients With Multidrug Resistance*: *NCT00120783 / ANRS 109 VISTA*. French

National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00120783, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E6.

811b. WHO ICTRP 2015. *Efficacy of Adding Interleukin-2 to an Optimized Antiretroviral Regimen in HIV Patients in Therapeutic Failure (ANRS123)*: *NCT00113282 / 2004-001329-29 ANRS123*. French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00113282, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

812b. WHO ICTRP 2015. *Europe - Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy (EARNEST) Genital Secretions Substudy II*: *ISRCTN57333945 / v1.0 - 07 December 2011*. Medical Research Council [MRC] Clinical Trials Unit (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN57333945, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

813b. WHO ICTRP 2015. *Evaluation of the benefit and the safety of a CD4-guided Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) interruption strategy in stable adult Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected patients*: *ISRCTN75856952 / STOPAR-03*. Spanish AIDS Research Network (Red de Investigacion en SIDA [RIS]) (Spain) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN75856952, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

814b. WHO ICTRP 2015. *Evaluation of Use of Clinical Decision Support System in HIV Care in Resource Constrained Settings*: *NCT01634802 / 2073*. Kenya Medical Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01634802, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E2, nicht E4.

815b. WHO ICTRP 2015. *Follow Up Study to Evaluate a Non-Surgical Device for Adult Male Circumcision for Screen Failure Subjects*: *NCT02281435 / RMC-05 (Phase I)*. Ministry of Health R. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02281435, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

816b. WHO ICTRP 2015. *Genotypic Resistant HIV Strains in Taiwan*: *NCT00954863 / 200905045R*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00954863, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E2, nicht E4.

817b. WHO ICTRP 2015. *Growth Hormone Treatment of Children With HIV-Associated Growth Failure*: *NCT00006143 / 11646 ACTG P1011 P1011 PACTG P1011*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006143, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

818b. WHO ICTRP 2015. *High Dose Ritonavir/Lopinavir Liquid Formulation in Salvage Therapy for Protease Inhibitor Resistant HIV Disease*: *NCT00247143 / HWL-001*. Lampiris, Harry W., M.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00247143, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E7.

819b. WHO ICTRP 2015. *HIV Resistance and Treatment Strategies*: *NCT00581802 / 1-R43AI062473-01 CURE*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00581802, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

820b. WHO ICTRP 2015. *HIV-1 Attachment Inhibitor comparison in Heavily Treatment Experienced patients*: *EUCTR2014-002111-41-ES / AI438-047*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002111-41-ES, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

821b. WHO ICTRP 2015. *Immunologic Control of Drug Resistant HIV*: *NCT00053404 / 1 R01AI052745-01 1R01AI052745-01*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00053404, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

822b. WHO ICTRP 2015. *Impact of Drug Therapy and Co-Morbidities on the Development of Renal Impairment in HIV-Infected Patients*: *NCT00551655 / COL109413*. AIDS Arms Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00551655, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

823b. WHO ICTRP 2015. *Impact of HIV on Measles and Measles Immunisation*: *NCT00247091 / GR059114MA*. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00247091, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E4.

824b. WHO ICTRP 2015. *INNOVE Study: A Study of 3 Months Induction With Fuzeon (Enfuvirtide) + Optimized Background (OB) Versus OB Alone in HIV-1 Infected Patients With Virological Failure*: *NCT00615134 / ML21287*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00615134, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

825b. WHO ICTRP 2015. *Kidney Transplant for HIV-Infected Patients in Renal Failure*: *NCT00009009 / 01-DK-0061 010061*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00009009, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

826b. WHO ICTRP 2015. *Maintenance Boosted Lopinavir Monotherapy Following Salvage Protease-inhibitor (PI) Based Regimen in HIV With Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTI) Based Regimen Failure*: *NCT01189695 / BIDI-MONO*. Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01189695, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

827b. WHO ICTRP 2015. *Management of Participants With Low-level Persistent Viremia (ANRS 161 L-VIR)*: *NCT02247687 / 2014-001663-13 ANRS 161 L-Vir*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02247687, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

828b. WHO ICTRP 2015. *Maraviroc (Celsentri) With Raltegravir and Darunavir/Ritonavir for the Treatment of Triple Class Failure in Adult HIV-1 Infected Patients*: *NCT01013987 / TERCETO*. The Huesped Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01013987, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

829b. WHO ICTRP 2015. *Mycophenolate Mofetil and Abacavir Treatment in HIV Patients With Failed Anti-HIV Treatment*: *NCT00021489 / 10927 A5105 AACTG A5105 ACTG A5105 Substudy AACTG A5121s*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00021489, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E7.

830b. WHO ICTRP 2015. *Open Label Study of 908/RTV in Combination With Other PIs for the Treatment of Multi PI-Experienced HIV Subjects*: *NCT00144833 / APV102002*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00144833, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

831b. WHO ICTRP 2015. *Pilot Study Evaluating Interruption of Enfuvirtide (Fuzeon, T20) in Patients With Enfuvirtide Resistance*: *NCT00187551 / H8211-18804-05*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00187551, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

832b. WHO ICTRP 2015. *Prevalence of Proteinuria and Chronic Kidney Disease in Pediatric HIV-Infected Patients*: *NCT00153621 / 3406 NCRR 1K12RR017613-01*. Children's Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00153621, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

833b. WHO ICTRP 2015. *Preventing HIV/Aids in Drug Abusing Youth*: *NCT00680719 / DA17023*. Oregon Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00680719, abgerufen am:

01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

834b. WHO ICTRP 2015. *Prospective Evaluation Among Patients Infected by HIV 1 in Virological Failure Owing to Lack of Compliance, of the Benefit in Terms of Compliance of an Optimised Antiretroviral Treatment With Enfuvirtide (Fuzeon) Associated With Two Active Molecules*: *NCT00937729 / 2008/122/HP*. University Hospital R. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00937729, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

835b. WHO ICTRP 2015. *Raltegravir Treatment in Patients Failing Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in Denmark*: *NCT01061957 / 37593*. Rigshospitalet D. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01061957, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

836b. WHO ICTRP 2015. *Raltegravir-based Antiretroviral Therapy for Resistant HIV-1 Infection*: *NCT01844310 / CACT1215-01*. Peking Union Medical College (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01844310, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

837b. WHO ICTRP 2015. *RETRIeVE: ReversE TranscRiptase Inhibitor hiV Practice*: *NCT01154556 / RETRIeVE*. Holdsworth House Medical Practice (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01154556, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

838b. WHO ICTRP 2015. *Retrovir Capsules in the Treatment of HIV-Infected Patients in Renal Failure*: *NCT00002047 / 014H 27433-19*. Glaxo Wellcome (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002047, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

839b. WHO ICTRP 2015. *Ritonavir-boosted Lopinavir Monotherapy*: *NCT01002898 / 4/2551*. Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01002898, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

840b. WHO ICTRP 2015. *Safety and Effectiveness of 3 Anti-HIV Treatments in Patients Who Have Failed Previous Treatments Containing Nelfinavir*: *NCT00006326 / 1133 228H AG1343-1133*. Agouron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006326, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

841b. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy of ADAPTAVIR's Ability to Eliminate Treatment-Resistant Infectious Virus in Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs)*: *NCT00951743 / RAPID Laboratories 001*. Rapid Laboratories Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951743, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

842b. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy Study of Etanercept (Enbrel) on the Response Rate of HIV-infected Subjects*: *NCT00091741 / IRB 03-365*. Georgetown University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00091741, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

843b. WHO ICTRP 2015. *Safety Study of Once a Day ART and Opiate Substitute*: *NCT00324688 / GS-02-1015 GS-MC-104-1015*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00324688, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

844b. WHO ICTRP 2015. *Salvage Therapy With Amprenavir, Lopinavir and Ritonavir in HIV-Infected Patients in Virological Failure*: *NCT00196625 / ANRS 104 PUZZLE1*. French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00196625, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

845b. WHO ICTRP 2015. *Screening Protocol To Determine Eligibility For Studies Of The Chemokine Coreceptor 5 (CCR5) Antagonist GW873140*: *NCT00123890 / CCR104627*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00123890, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

846b. WHO ICTRP 2015. *Sequential HIV Therapy in Treatment Resistant HIV-1 Infected Patients*: *NCT00128908 / 05IAT0061 2004040 - Dutch AIDS Fund*. Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00128908, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

847b. WHO ICTRP 2015. *STRIBILD in Non-Nucleoside Resistant Patients (SINNR STUDY)*: *NCT02306577 / SINNR STUDY*. Vancouver Infectious Diseases Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02306577, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

848b. WHO ICTRP 2015. *Structured Treatment Interruption for HIV Patients With Virologic Failure*: *NCT00188851 / CIHR82716*. University Health Network T. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00188851, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

849b. WHO ICTRP 2015. *Study of Integrating Antiretroviral Therapy With Methadone Treatment for People Who Inject Drugs*: *NCT02167425 / IMAT-01 R34DA037787*. Pangaea Global AIDS Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02167425, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E4.

850b. WHO ICTRP 2015. *Study Of Investigational Regimen Combining FDA Approved HIV Drugs In HIV Subjects Experiencing Early Virologic Failure*: *NCT00038506 / ESS 30005*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00038506, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

851b. WHO ICTRP 2015. *Study of Perinatal Transmission of Zidovudine-Resistant HIV Among Pregnant Women Treated With Zidovudine*: *NCT00000828 / ACTG 255*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000828, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

852b. WHO ICTRP 2015. *Study of the Effectiveness of Passive Immunotherapy in HIV-Infected Patients Who Are in Virologic Failure*: *NCT00353327 / PIT-01*. Hospital Clinic of Barcelona (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00353327, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

853b. WHO ICTRP 2015. *Study of the Efficacy and Safety of Apricitabine, a New NRTI, to Treat Drug-resistant HIV Infection*: *NCT00612898 / AVX-301*. Avexa (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00612898, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

854b. WHO ICTRP 2015. *Study to Determine the Antiviral Activity and Safety of Alovudine in Nucleoside-experienced HIV-infected Subjects Experiencing Virologic Failure*: *NCT02232581 / 1211.1*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02232581, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

855b. WHO ICTRP 2015. *Study to test a new drug GSK1349572 for HIV patients with raltegravir or elvitegravir failure*: *EUCTR2009-017951-87-BE / ING112574 VIKING-3*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017951-87-BE, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

856b. WHO ICTRP 2015. *The Detection of Drug-Resistant HIV-1 in Taiwan*: *NCT00690001 / 200803084R*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00690001, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

857b. WHO ICTRP 2015. *The First Failure Study*: *NCT01118871 / FAST1.0*. Imperial College London (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01118871, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

858b. WHO ICTRP 2015. *TMC114-C201: A Study to Determine the Antiviral Activity of TMC114 in Patients With Multiple Protease Inhibitor (PI) Resistant Human Immunodeficiency Virus (HIV) Strains*: *NCT00964327 / CR006718*. Tibotec Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00964327, abgerufen am:

01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

859b. WHO ICTRP 2015. *Treatment Intensification for HIV Infected Patients With Multi-Drug Resistant Virus*: *NCT00102934 / 5R21-AI055273-02 5R21AI055273-02 Protocol 834*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00102934, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

860b. WHO ICTRP 2015. *Treatment of Acyclovir-Resistant Mucocutaneous Herpes Simplex Disease in Patients With AIDS: Open Label Pilot Study of Topical Trifluridine*: *NCT00000635 / 11147 ACTG 172*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000635, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

861b. WHO ICTRP 2015. *Treatment of Chronic Hepatitis C With PEG Interferon alfa2a and Ribavirin in HIV-Infected Patients*: *NCT00221650 / 2000-023 9232-01*. University Hospital B. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00221650, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

862b. WHO ICTRP 2015. *Treatment Success and Failure in HIV-Infected Subjects Receiving Indinavir in Combination With Nucleoside Analogs: A Rollover Study for ACTG 320*: *NCT00000885 / 11333 ACTG 372 ACTG 701 ACTG 702 ACTG 706*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000885, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

863b. WHO ICTRP 2015. *Using Drug Levels and Drug Resistance Testing to Select Effective Anti-HIV Drug Combinations in Patients With Drug-resistant HIV*: *NCT00027339 / 10079 A5126 AACTG A5126 ACTG A5126*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00027339, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2, nicht E4.

864b. WHO ICTRP 2016. *Exploring Novel Mechanisms of Vaccine Failure LAIV Pilot Study*: *NCT02266992 / STH18166*. Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02266992, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

865b. WHO ICTRP 2016. *New Generation IGRA in Immunocompromised Individuals*: *NCT02639936 / TBnet study #54*. Tuberculosis Network European Trialsgroup (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639936, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

866b. WHO ICTRP 2016. *Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2)*: *NCT00005274 / 1301*. National Heart,

Lung, and Blood Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005274, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

867b. WHO ICTRP 2016. *Second-line Therapy*: *NCT01788891 / HIV-NAT 149*. The HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01788891, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

868b. WHO ICTRP 2017. *A Phase 2B Multicenter, Randomized, Comparative Trial Of UK-453,061 Versus Etravirine In Combination With Darunavir/Ritonavir And A Nucleos(t)Ide Reverse Transcriptase Inhibitor For The Treatment Of Antiretroviral Experienced HIV-1 Infected Subjects With Evidence Of NNRTI Resistant HIV-1*: *NCT00823979 / A5271022*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00823979, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

869b. WHO ICTRP 2017. *A Pilot Study Assessing the Integrase Inhibitor GSK1349572 in HIV-infected Persons With Virus Resistant to Raltegravir*: *NCT00950859 / 112961*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00950859, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

870b. WHO ICTRP 2017. *A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen*: *NCT01328041 / 112574*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01328041, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

871b. WHO ICTRP 2017. *Comparison of Three Anti-HIV Regimens to Prevent Nevirapine Resistance in Women Who Take Nevirapine During Pregnancy*: *NCT00099632 / 10127 A5207 ACTG A5207 MOMS*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00099632, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

872b. WHO ICTRP 2017. *Determining the Effects of Observed and Self-Administered Drug Regimens in HIV Infected Adults*: *NCT00608569 / 1U01AI068636 ACTG A5234*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00608569, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

873b. WHO ICTRP 2017. *Dose-finding Study of GSK2248761 in Antiretroviral Therapy-experienced Subjects With NNRTI-resistant HIV Infection*: *NCT01199731 / 113399*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01199731, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

874b. WHO ICTRP 2017. *Early Bactericidal Activity of Linezolid, Gatifloxacin, Levofloxacin, Isoniazid (INH) and Moxifloxacin in HIV Negative Adults With Initial Episodes of Sputum Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis*: *NCT00396084 / 01-553 TBRU 10*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00396084, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

875b. WHO ICTRP 2017. *Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Salvage ART*: *NCT02556333 / 15-I-0201 150201*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556333, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E6.

876b. WHO ICTRP 2017. *Enfuvirtide/Current Protease Inhibitor Switch to PREZISTA (Darunavir)/Ritonavir + TMC125 in HIV Patients With Enfuvirtide Side Effects*: *NCT00460746 / CR011866 TMC114HIV3009*. Tibotec I. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00460746, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

877b. WHO ICTRP 2017. *Evaluation of Three Strategies of Second-line Antiretroviral Treatment in Africa (Dakar - Bobo-Dioulasso - Yaoundé)*: *NCT00928187 / ANRS12169 2LADY*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00928187, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

878b. WHO ICTRP 2017. *Immunologic Predisposition of HIV Patients to Develop Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) Colonization and Infection*: *NCT00859677 / IDCRP -023*. Uniformed Services University of the Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00859677, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

879b. WHO ICTRP 2017. *Maraviroc as an Immunomodulatory Drug for Antiretroviral-treated HIV Infected Patients Exhibiting Immunologic Failure*: *NCT00735072 / GA9001DE*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00735072, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

880b. WHO ICTRP 2017. *Randomized Evaluation of Strategic Intervention in Multidrug Resistant Patients With Tipranavir (RESIST)*: *NCT00054717 / 1182.12*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00054717, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

881b. WHO ICTRP 2017. *Study on the treatment of Chinese medicine to reduce the toxicity of HAART and HIV-1 resistance*: *ChiCTR-TRC-13003705*. China Academy of Chinese medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003705, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

882b. WHO ICTRP 2017. *Third Line Antiretroviral Treatment Optimization in Sub-Saharan Africa*: *NCT02025868 / ANRS 12269 THILAO*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025868, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

883b. WHO ICTRP 2017. *Tipranavir/Ritonavir vs. Genotypically Defined Protease Inhibitor/Ritonavir in HIV Patients (RESIST-2)*: *NCT00144170 / 1182.48 RESIST 2*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00144170, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

884b. WHO ICTRP 2017. *Treatment effect and drug-resistant mutations in Chinese AIDS patients switching to second-line antiretroviral therapy*: *ChiCTR-OCH-14004522*. Key Laboratory of AIDS Immunology of National Health and Family Planning Commission, Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital, China Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OCH-14004522, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

885b. WHO ICTRP 2018. *Effects of vitamin D supplementation in type 1 diabetes mellitus patients*: *ISRCTN32601947 / 005/12*. Federal University of Pará (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN32601947, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

886b. WHO ICTRP 2018. *Etiology of Treatment Failure in HIV Positive Children and Adolescents on Boosted Protease Inhibitor-based Regimens*: *NCT02689895 / 1D43TW009539 2R01AI098472 2U2RTW007367 ATF study*. University of Zimbabwe (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689895, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

887b. WHO ICTRP 2018. *HIV-Resistant Gene Modified Stem Cells and Chemotherapy in Treating Patients With Lymphoma With HIV Infection*: *NCT02343666 / 2673 2673.00 NCI-2014-02395 P30CA015704 R01HL116217*. Fred Hutchinson Cancer Research Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343666, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

888b. WHO ICTRP 2018. *Impact of HIV Drug Resistance Testing, and Subsequent Change to an Individualized Therapy in Tanzania*: *NCT03557021 / HIVDR2*. Medical Mission Institute, Germany (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03557021, abgerufen am:

01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

889b. WHO ICTRP 2018. *Patient-Centred Innovations for Persons With Multimorbidity - Ontario*: *NCT02742597 / 104191*. Lawson Health Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02742597, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

890b. WHO ICTRP 2018. *Patient-Centred Innovations for Persons With Multimorbidity - Quebec*: *NCT02789800 / 2013-010*. Université de Sherbrooke (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02789800, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

891b. WHO ICTRP 2018. *Prospective Study of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) Among HIV-Infected Persons*: *NCT00631566 / IDCRP-003-RV210*. Uniformed Services University of the Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00631566, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

892b. WHO ICTRP 2018. *Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elivitegravir*: *NCT01568892 / 116529*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01568892, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

893b. WHO ICTRP 2018. *The Effect of Probiotic Pill on Oral Mushroom in HIV-positive Patients*: *IRCT20170618034619N2*. Iran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170618034619N2, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

894b. WHO ICTRP 2019. *A Prospective Observational Trial to Determine Cardiovascular Diseases in HIV-infected Patients*: *NCT02291081 / 12-4970-BO A*. University Hospital E. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02291081, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E5.

895b. WHO ICTRP 2019. *A randomised, open label, prospective study to assess two different therapeutic strategies following first treatment failure in HIV-1 infected subjects*: *EUCTR2009-011816-39-GB*. Imperial College London (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011816-39-GB, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

896b. WHO ICTRP 2019. *A Trial of 2 Options for Second Line Combination Antiretroviral Therapy Following Virological Failure of a Standard Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI)+2N(t)RTI First Line Regimen*: *NCT00931463 / SECOND-LINE*. Kirby Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00931463, abgerufen am:

01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

897b. WHO ICTRP 2019. *A5288/MULTI-OCTAVE: Management Using Latest Technologies to Optimize Combination Therapy After Viral Failure*: *NCT01641367 / 1U01AI068636 ACTG A5288*. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01641367, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2, nicht E4.

898b. WHO ICTRP 2019. *Characterizing HIV-related Diastolic Dysfunction*: *NCT02860156 / Pro00074493*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02860156, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

899b. WHO ICTRP 2019. *Cognitive Therapy in Patients Failing ART*: *NCT03751046 / EC003 U1111-1219-0997*. Fundação Bahiana de Infectologia (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03751046, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

900b. WHO ICTRP 2019. *EuroSIDA - Clinical and Virological Outcome of European Patients Infected With HIV*: *NCT02699736 / BMS EuroSIDA CT94-1637 CT97-2713 Gilead EuroSIDA GSK EuroSIDA Janssen EuroSIDA LSHC-CT-2006-018632 Merck EuroSIDA Pfizer EuroSIDA QLK2-2000-00773 SNSF 108787 The EuroSIDA Study*. Rigshospitalet D. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02699736, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

901b. WHO ICTRP 2019. *Exploring novel mechanisms of vaccine failure and induction of pulmonary immunity following live attenuated influenza*: *EUCTR2014-001924-31-GB / STH18166*. Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001924-31-GB, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

902b. WHO ICTRP 2019. *Impact of Cotrimoxazole Use in Immunocompetent HIV Patients on Carriage of Antimicrobial Resistant Bacteria*: *NCT03087890 / 2015-10-27/AEC/Vol.X/54 NIMRlHQ/R.SaJVol. 1X12144 REK2015/540 TZ16CT007*. University of Bergen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03087890, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

903b. WHO ICTRP 2019. *Italian Registry of HIV-1 Infected Patients With Drug-RESistant Virus to Reverse Transcriptase Inhibitors, InteGrasE and Viral Protease*: *NCT04098315 / PRESTIGIO*. Castagna Antonella (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04098315, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E5.

904b. WHO ICTRP 2019. *Nevirapine Clearance After Short-term Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) for Prevention of Mother to Child Transmission of HIV (PMTCT)*: *NCT00872872 / HIV-NAT 094*. Thai Red Cross AIDS Research Centre (Hrsg.).

Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00872872, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

905b. WHO ICTRP 2019. *Safety and Efficacy of Allogenic Adoptive Immune Therapy for Immune Reconstitution in Chronic HIV-1 Infected Patients*: *NCT02648516 / Beijing302-010*. Beijing 302 Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648516, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

906b. WHO ICTRP 2019. *What is the effect of increasing dietary resistant starch on gut health and immunity in HIV-positive adults in India and is a feeding trial feasible?*: *ACTRN12619000739112 / Nil known*. Flinders University of South Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000739112, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

907b. WHO ICTRP 2020. *A 5273 : MULTICENTER STUDY OF OPTIONS FOR SECOND-LINE EFFECTIVE COMBINATION THERAPY (SELECT)*: *PER-026-11*. INSTITUTO NACIONAL DE ALERGIAS Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE LOS ESTADOS UNIDOS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-026-11, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

908b. WHO ICTRP 2020. *A clinical trial to study the efficacy and safety of the new anti-TB drug PA-824, in combination with moxifloxacin and pyrazinamide when given to HIV-negative, non-diabetic adult male patients suffering from multi-drug resistant tuberculosis of the lungs*: *CTRI/2014/10/005086 / OSDD-TBCT-001 version 2 dated 11 Sep 2013*. Open Source Drug Discovery of The Council of Scientific and Industrial Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/10/005086, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

909b. WHO ICTRP 2020. *A gene transfer study using chemotherapy for adults recently diagnosed with HIV-1 who are taking antiretroviral drugs*: *ACTRN12615000763549*. Calimmune Australia Pty Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000763549, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

910b. WHO ICTRP 2020. *A Long Term Safety Study of Apricitabine in HIV-infected Patients*: *PER-083-08 / EUCTR2008-001486-28-GB NCT00686270*. Avexa Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-083-08, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

911b. WHO ICTRP 2020. *A MULTI-ARM, PHASE 3, RANDOMIZED, PLACEBO CONTROLLED, DOUBLE BLIND CLINICAL TRIAL TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BMS-663068 IN HEAVILY TREATMENT EXPERIENCED SUBJECTS*: *PER-014-15*. ViiV Healthcare UK Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-014-15, abgerufen am:

01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

912b. WHO ICTRP 2020. *A Phase 2B Multicenter, Randomized, Comparative Trial Of UK-453,061 Versus Etravirine In Combination With Darunavir/Ritonavir And A Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitor For The Treatment Of Antiretroviral Experienced HIV-1 Infected Subjects With Evidence Of NNRTI Resistant HIV-1*: *CTRI/2010/091/001049 / A5271022 NCT00823979*. Pfizer Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001049, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

913b. WHO ICTRP 2020. *A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF DELAMANID (OPC-67683) ADMINISTERED ORALLY AS 200 mg TOTAL DAILY DOSE FOR SIX MONTHS IN PATIENTS WITH PULMONARY SPUTUM CULTURE-POSITIVE, MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS*: *PER-120-11*. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-120-11, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

914b. WHO ICTRP 2020. *A PHASE 3B, RANDOMISED, OPEN-LABEL STUDY OF THE ANTIVIRAL ACTIVITY AND SAFETY OF DOLUTEGRAVIR COMPARED TO LOPINAVIR/RITONAVIR BOTH ADMINISTERED WITH DUAL NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR THERAPY IN HIV-1 INFECTED ADULT SUBJECTS WITH TREATMENT FAILURE ON FIRST LINE THERAPY*: *PER-052-14*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-052-14, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

915b. WHO ICTRP 2020. *A randomised open-label study comparing the safety and efficacy of ritonavir boosted lopinavir and 2-3 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) backbone versus ritonavir boosted lopinavir and raltegravir in participants virologically failing first-line non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)/2 NRTI therapy (the SECOND-LINE study). This study is for Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection*: *ACTRN12609000881235 / ClinicalTrials.gov number: NCT00931463 Kirby Institute*. University of New South Wales/Kirby Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000881235, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

916b. WHO ICTRP 2020. *A RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY OF THE ANTIVIRAL EFFICACY AND SAFETY OF ATAZANAVIR VERSUS LOPINAVIRHHTONAVIR (LPV/RTV), EACH IN COMBINATION WITH TWO NUCLEOSIDES IN SUBJECTS WHO HAVE EXPERIENCED VIROLOGIC FAILURE WITH PRIOR PROTEASE INHIBITOR-CONTAINING HAART REGIIVIEN(S)*: *PER-001-02 / NA*. BRISTOL MYERS SQUIBB PERU S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-001-02, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

917b. WHO ICTRP 2020. *A RANDOmZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE ANTIVIRAL EFFICACV AND*: *PER-011-02 / NCT00035932*. BRISTOL MYERS SQUIBB PERU S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-011-02, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

918b. WHO ICTRP 2020. *A Rollover Study For Subjects Discontinuing From UK-453,061 Studies For The Treatment Of HIV-1*: *CTRI/2011/10/002050 / A5271038 NCT00824369*. Pfizer Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/10/002050, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

919b. WHO ICTRP 2020. *ADORE: Efficacy of DORavirine in Adults Living With HIV Experiencing Virological Failure on First-line Efavirenz-based Antiretroviral Therapy With NNRTI Resistance*: *NCT04429152 / EZMiM018*. Willem Daniel Francois Venter (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04429152, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

920b. WHO ICTRP 2020. *Aetiology of treatment failure in HIV positive children and adolescents on boosted protease inhibitor based regimens*: *PACTR201502001028169*. **[Herausgeber fehlt!]**. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201502001028169, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

921b. WHO ICTRP 2020. *An Adaptive Strategy for Preventing and Treating Lapses of Retention in Adult HIV Care (AdaPT-R) in Nyanza, Kenya*: *NCT02338739 / 1R01MH104123-01*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338739, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

922b. WHO ICTRP 2020. *AN OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY AND PHARMACOKINETICS OF ETRAVIRINE (ETR) IN COMBINATION WITH OTHER ANTIRETROVIRALS (ARVS) IN ANTIRETROVIRAL TREATMENT-EXPERIENCED HIV-1 INFECTED SUBJECTS*: *PER-023-12*. Janssen R&D Ireland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-023-12, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

923b. WHO ICTRP 2020. *Antiretroviral Regime for Viral Eradication in Newborns*: *NCT02712801 / 2015ZX10001001*. National Center for Women and Children's Health, China CDC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02712801, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

924b. WHO ICTRP 2020. *Atazanavir (BMS-232632) in Combination With Ritonavir or Saquinavir, and Lopinavir/Ritonavir, Each With Tenofovir and a Nucleoside in Subjects With HIV*: *PER-062-03 / NCT00035932*. BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-062-03,

abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

925b. WHO ICTRP 2020. *Avaliation of efficacy of Trial-Based Cognitive Therapy in the adherence to drug treatment in HIV-infected patients*: *RBR-8qqzk8 / 1.154.393 46713115.4.0000.5577*. Fundação Bahiana de Infectologia - SALVADOR, BA, Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-8qqzk8, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

926b. WHO ICTRP 2020. *AVX754 (nucleoside reverse transcriptase inhibitor) to treat drug resistant HIV*: *ACTRN12605000742673*. Avexa Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12605000742673, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

927b. WHO ICTRP 2020. *BEDAQUILINE AND DELAMANID FOR MDR-TB TREATMENT*: *PER-016-16*. Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de America (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-016-16, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

928b. WHO ICTRP 2020. *Childhood Acute Illness and Nutrition Network*: *NCT03208725 / OPP1131320*. University of Oxford (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03208725, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E4.

929b. WHO ICTRP 2020. *Comparative assessment of the absorption of a generic formulation of metoprolol tablet against the innovator metoprolol tablet conducted under fasting conditions in healthy male and female volunteers*: *ACTRN12613001128785*. Zenith Technology Corp Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001128785, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

930b. WHO ICTRP 2020. *Comparative efficacy and safety study of dolutegravir and lopinavir/ritonavir in second-line treatment*: *RBR-3m6cny / 32971514.4.1001.0061 Expediente da exigÃªncia: 0083450/15-5 NÃºmero do comunicado especial: 81/2015 NÃºmero do expediente da anuÃªncia: 0767952/14-1 NÃºmero do expediente do comunicado especial:0388042157 NÃºmero do expediente do documento de exigÃªncia: 0767952/14-1 NÃºmero do parecer de aprovaÃ§Ã£o do estudo: 765.739 NÃºmero do processo: 25351.551554/2014-73 NÃºmero do protocolo de anuÃªncia: 25352.347553/2014-32*. ViiV Healthcare - United States (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3m6cny, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

931b. WHO ICTRP 2020. *Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment*: *NCT02227238 / 200304 2014-001057-17*. ViiV Healthcare (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227238, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

932b. WHO ICTRP 2020. *Comparison of Three Anti-HIV Regimens to Prevent Nevirapine Resistance in Women Who Take Nevirapine During Pregnancy*: *CTRI/2018/02/011794*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases NIAIDMaryland USA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011794, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

933b. WHO ICTRP 2020. *Condom Performance in a Longitudinal Enhanced Assessment of User Experiences*: *NCT02753842 / IRB00083754*. Global Protection Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02753842, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

934b. WHO ICTRP 2020. *Determining the Effects of Observed and Self-Administered Drug Regimens in HIV Infected Adults*: *PER-050-08 / NCT00608569*. Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de America (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-050-08, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

935b. WHO ICTRP 2020. *Effects of Sacubitril/Valsartan on Subclinical Heart Failure in HIV (The ENCHANTMENT HIV Study)*: *NCT04153136 / MGH2019P002355*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04153136, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2, nicht E4.

936b. WHO ICTRP 2020. *Efficacy of GS-9131 Functional Monotherapy in HIV-1-Infected Adults Failing a Nucleos(t)Ide Reverse Transcriptase Inhibitor-Containing Regimen*: *NCT03472326 / GS-US-442-4148*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472326, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E2.

937b. WHO ICTRP 2020. *Evaluating a new treatment regimen for patients with multidrug-resistant TB (MDR-TB)*: *PACTR201409000848428 / 3810*. university of Cape Town Lung Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201409000848428, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

938b. WHO ICTRP 2020. *Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Bedaquiline in HIV-Infected and HIV-Uninfected Infants, Children, and Adolescents With Multidrug-Resistant Tuberculosis*: *NCT02906007 / 11884 IMPAACT P1108 P1108*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906007, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

939b. WHO ICTRP 2020. *Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Delamanid in Combination With Optimized Multidrug Background Regimen (OBR) for Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) in HIV-Infected and HIV-Uninfected Children With MDR-TB*: *NCT03141060 / 20721 IMPAACT 2005*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141060, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

940b. WHO ICTRP 2020. *Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis*: *NCT02583048 / 12005 A5343*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583048, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

941b. WHO ICTRP 2020. *Evaluation of the revised World Health Organization recommendations and algorithms for the diagnosis of tuberculosis in Human immunodeficiency virus prevalent settings*: *ACTRN12610000264088*. United Nations Children's Fund/United Development Program/World Health Organization/World Bank-Research and Training in Tropical Diseases (TDR) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000264088, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

942b. WHO ICTRP 2020. *Exploring the Comorbidity Between Mental Disorders and General Medical Conditions*: *NCT03847753 / COMO-GMC*. University of Aarhus (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03847753, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E4.

943b. WHO ICTRP 2020. *HIV TREATMENT PROTOCOL WITH PEG-INTRON: STUDY SUB-STUDY P00737 AND STUDY P00738*: *PER-017-03 / NA*. SCHERING PLOUGH DEL PERU S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-03, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E2.

944b. WHO ICTRP 2020. *HIV&HEART Aging Study (12,5 Year Follow up)*: *NCT04156048 / 12-4970-BO B*. University Hospital E. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04156048, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E4.

945b. WHO ICTRP 2020. *HIV-HEART Aging Study (15 Year Follow up)*: *NCT04330287 / 14-5874-BO*. University Hospital E. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04330287, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1, nicht E4.

946b. WHO ICTRP 2020. *IMPAACT 2005, Safety and tolerabilityof delamanid in infants, children and adolescents with MDR TB*: *CTRI/2018/01/011298 / NCT03141060*. NIH DAIDS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011298, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

947b. WHO ICTRP 2020. *IMPAACT P1108, Single Arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Bedaquiline (BDQ) in Combination with*

Optimized Individualized Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Therapy in HIV-Infected and HIV-Uninfected Infants, Children and Adolescents with MDR-TB Disease: *CTRI/2017/12/010751*. NIH DAIDS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010751, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

948b. WHO ICTRP 2020. *Low frequent HIV drug resistant polymorphisms in infants born to HIV sero-positive mothers: Implications on response to therapy*: *PACTR201810587719948*. **[Herausgeber fehlt!]**. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201810587719948, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

949b. WHO ICTRP 2020. *Management Using Latest Technologies to Optimize Combination Therapy After Viral Failure*: *CTRI/2017/09/009938 / NCT01641367*. National Institute Of Allergy and Infectious DiseasesNIAIDNIH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009938, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E2, nicht E4.

950b. WHO ICTRP 2020. *Management Using the Latest Technologies in Resource-limited Settings to Optimize Combination Therapy After Viral Failure*: *CTRI/2018/05/014223 / NCT01641367*. NIH DAIDS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/014223, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E2, nicht E4.

951b. WHO ICTRP 2020. *Optimization of HIV-1 DNA Genotyping by High Throughput Sequencing to Document Antiretroviral Resistant Mutations*: *NCT03512795 / BLOT AOI 2017*. Centre Hospitalier Universitaire Dijon (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512795, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E4.

952b. WHO ICTRP 2020. *Promoting Engagement in the Drug Resistant TB/HIV Care Continuum in South Africa*: *NCT03162107 / CAP 086*. Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03162107, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

953b. WHO ICTRP 2020. *Promoting Engagement in the Drug Resistant TB-HIV Care Continuum in South Africa PRAXIS Study*: *NCT04032730 / CAP 086 AIM 2*. Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04032730, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

954b. WHO ICTRP 2020. *Protecting Households On Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients (PHOENIx MDR-TB)*: *CTRI/2019/07/020048 / NCT03568383*. NIH DAIDS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/07/020048, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

955b. WHO ICTRP 2020. *Protocol No. ACTG 5175 : Protocol Title:EVALUATION OF THE EFFICACY OF ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR INITIAL TREATMENT OF HIV-1 INFECTED INDIVIDUALS :-ONCE-DAILY PROTEASE INHIBITOR- AND ONCE-DAILY NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR-CONTAINING THERAPY COMBINATIONS*: *CTRI/2009/091/000652 / NCT00084136*. National Institute of Allergy And Infection Diseases NIAIDUSA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000652, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

956b. WHO ICTRP 2020. *Resistance Testing to Improve Management of Virologic Failure in Sub-Saharan Africa*: *NCT02787499 / 2016P000589 R01AI124718*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02787499, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E4.

957b. WHO ICTRP 2020. *Risk-factors for Multidrug-resistant Bacteria Colonization Among Patients at High Risk of STIs*: *NCT03767374 / IMEA 52*. Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée - Fondation Internationale Léon M'Ba (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03767374, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

958b. WHO ICTRP 2020. *"side-effect profile and outcome of patients receiving four drug ATT sequentially compared to standard four drug ATTâ?? in patients with tubercular meningitis*: *CTRI/2017/10/010072*. Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010072, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E1.

959b. WHO ICTRP 2020. *Study of People With HIV Infection Who Have High Viral Loads Despite Combination Antiretroviral Therapy*: *NCT01976715 / 14-I-0009 140009*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01976715, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E5.

960b. WHO ICTRP 2020. *Study of the Efficacy and Safety of Apricitabine, a New NRTI, to Treat Drug-resistant HIV Infection*: *PER-021-08 / EUCTR2007-003281-18-BE NCT00612898*. Avexa Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-021-08, abgerufen am: 01.07.2020.

Ausschlussgrund: nicht E2.

961b. WHO ICTRP 2020. *This is a study toÂ compare the efficacy and safety of the drugÂ Delamanid (DLM) versus Isoniazid (INH) for preventing Tuberculosis in Household contacts (HHCs) of adults with multidrug-resistant tuberculosis(MDR-TB). An HHC are persons who lives in the same house as the MDR-TB patient*: *CTRI/2020/03/024046 / NCT03568383*. NIAID National Institute of Child Health and Human Development (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/024046, abgerufen am:

01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

962b. WHO ICTRP 2020. *UB-421 Combine With Optimized Background Therapy Regimen in Multi-Drug Resistant HIV-1 Infection Patients*: *NCT03164447 / UBP-A205-HIV*. United BioPharma (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03164447, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A6.

963b. WHO ICTRP 2020. *UB-421 in Combination With Optimized Background Regimen in Patients With Multi-drug Resistant HIV-1 Infection*: *NCT04406727 / UBP-A308-HIV*. United BioPharma (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04406727, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: A2.

964b. WHO ICTRP 2020. *Virologic Treatment Failure and Drug Resistance in HIV-infected Kenyan Children (RESPECT)*: *NCT03120065 / 1601396087*. Rachel Vreeman, MD, MS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03120065, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

965b. WHO ICTRP 2020. *Will switching HIV-1-infected patients who have drug resistant HIV and stable on a regimen based on a protease inhibitor to another regimen based on the integrase inhibitor bictegravir be as equally effective?*: *EUCTR2018-004732-30-GB / 257865*. University of Sussex (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004732-30-GB, abgerufen am: 01.07.2020.
Ausschlussgrund: nicht E1.

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 4-107 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 4-107 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TNX-355.03

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Ziele dieser Studie waren die folgenden:** • Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von 2 Dosierungen Ibalizumab als Zusatz zur optimierten Basistherapie (OBT) gegenüber OBT plus Placebo bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Teilnehmern mit aktuellem oder kürzlich aufgetretenem Versagen einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART). Der Vergleich erfolgt anhand einer Beurteilung der Reduktion der Viruslast in Woche 24. • Feststellung, ob sich die HIV-RNA-Konzentration in 1 der Ibalizumab-Behandlungsarme nach 24 Wochen Verabreichung des Studienmedikaments vom Placebo-Arm unterscheidet. **Sekundäre Ziele dieser Studie waren die folgenden:** • Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von 2 Dosierungen Ibalizumab als Zusatz zur OBT gegenüber OBT plus Placebo anhand einer Beurteilung in Woche 48. • Charakterisierung des HIV-1-Phänotyps/Genotyps, der mit Empfindlichkeit gegenüber und Versagen der Ibalizumab-Behandlung assoziiert ist. • Bestimmung des Zusammenhangs, sofern vorhanden, zwischen Umhüllung zirkulierender $CD4^+$-Zellen sowie virologischem Ansprechen und Therapieversagen. • Feststellung des Zusammenhangs, sofern vorhanden, zwischen der Serumkonzentration von Ibalizumab und der Umhüllung von $CD4^+$-Zellen. Feststellung des Unterschieds, sofern vorhanden, bei der Spättyp-Überempfindlichkeitsreaktion zwischen den Behandlungsgruppen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) einschließlich Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte, dreiarmige Multidosisstudie der Phase 2 zur Sicherheit oder Wirksamkeit bei Teilnehmern mit HIV-1 und aktuellem oder früherem Versagen einer hochaktiven antiretroviralen Therapie; Zuteilungsverhältnis: 1:1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Prüfplanänderung 1 (2. März 2004; vor Behandlung der Teilnehmer):** • Reduktion der für den Studieneintritt erforderlichen Zeit kumulativer HAART-Vorbehandlung von 6 Monaten auf 3 Monate. • Teilnehmer müssen Virusempfindlichkeit gegenüber 1 oder mehr antiretroviralen Arzneimitteln in ihrer OBT aufweisen. • Einschluss von Teilnehmern, die eine versagende HAART innerhalb von 8 Wochen vor Screening-Termin 1 abgebrochen hatten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ausdrücklicher Ausschluss von Fusions-/Entry-Inhibitoren als Teil der optimierten Basistherapie. • Aktualisierung der statistischen Analyse, um Analyse der Mediane (für nicht normalverteilte Daten) sowie die Mittelwerte und die Neueinschätzung der Fallzahl einzubeziehen. • Anpassung der Teilnehmerzahl von ca. 75 auf ca. 80, entsprechend der aktualisierten statistischen Analyse. • Aktualisierung des Randomisierungsschemas. • Zusätzliche Informationen zu virologischem Versagen. • Zusätzliche Informationen zu klinischer Unverträglichkeit und klinischem Versagen **Prüfplanänderung 2 (31. März 2004; vor Behandlung der Teilnehmer):** • Änderungen bei Verabreichung des Studienmedikaments: Konkret wurde die Verabreichung des Studienmedikaments von 48 wöchentlichen zu 9 wöchentlichen Dosen geändert (bis Termin in Woche 8), gefolgt von Verabreichung von 19 Dosen in 2-wöchigen Intervallen (bis Termin in Woche 46). o Arm A wurde von TNX-355 als i.v.-Infusion mit 10 mg/kg jede Woche auf abwechselnde i.v.-Infusionen mit 15 mg/kg TNX-355 bzw. Placebo für die ersten 9 Dosen (bis Termin in Woche 8) und anschließend TNX-355 als i.v.-Infusion mit 15 mg/kg alle 2 Wochen umgestellt. o Arm B wurde von TNX-355 als i.v.-Infusion mit 10 mg/kg jede Woche für die ersten 9 Dosen (bis Termin in Woche 8) und anschließend alle 2 Wochen (mit Placebo als i.v.-Infusion im wöchentlichen Wechsel) auf TNX-355 als i.v.-Infusion mit 10 mg/kg für die ersten 9 Dosen (bis Termin in Woche 8) und anschließend TNX-355 als i.v.-Infusion mit 10 mg/kg alle 2 Wochen umgestellt. o Arm C wurde von wöchentlichen i.v.-Infusionen mit Placebo auf wöchentliche i.v.-Infusionen mit Placebo für die ersten 9 Dosen (bis Termin in Woche 8) und anschließend i.v.-Infusionen mit Placebo alle 2 Wochen umgestellt. • Das Eintrittskriterium einer stabilen HIV-1-RNA-Konzentration wurde von ≥ 5.000 Kopien/ml auf ≥ 10.000 Kopien/ml erhöht, da dieser Wert repräsentativer für die Zielpopulation vorbehandelter Teilnehmer ist. • Zum Termin in Woche 48 / Abschlusstermin wurde ein intradermaler Hauttest hinzugefügt. • Die Dosis des offen verabreichten Ibalizumabs in der neuen OBT für Teilnehmer mit virologischem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Versagen wurde von 10 mg/kg auf 15 mg/kg alle 2 Wochen bis Termin in Woche 46 umgestellt. • Die Dosis in Woche 48 ist im Studiendesign nicht mehr enthalten. • Zum Screening-Termin und zum Nachbeobachtungstermin nach 1 Monat wurden Probenahmen für Immunogenitätstests hinzugefügt. **Prüfplanänderung 3 (25. Oktober 2004; ca. 25 Wochen nach Behandlungseinleitung beim ersten Teilnehmer):** • Der Sponsor wies dem Prüfplan einen neuen Medical Director zu. • Das Einschlusskriterium für die kumulative HAART-Vorbehandlung wurde von mindestens 3 Monate auf mindestens 6 Monate erhöht. • Das Ausschlusskriterium für die Lebenserwartung von < 12 Monaten wurde gestrichen. • Das Ausschlusskriterium für erhöhtes Bilirubin von > 1,5 ULN wurde bei Teilnehmern, deren Bilirubinwert bei Fraktionierung infolge der Atazanavir-Therapie erhöht war, gestrichen. • Eine Option für die Bestimmung der Viruslast mindestens 14 Tage nach einer im Prüfplan festgelegten Viruslastmessung nach Woche 16 zur Bestätigung des virologischen Versagens wurde hinzugefügt. • Das Ausschlusskriterium für Fusions-/Entry-Inhibitoren als Teil der OBT wurde modifiziert (wenn es bei einem Teilnehmer zu virologischem Versagen kam, ermöglichte diese Änderung das Hinzufügen dieser Therapien zur neuen OBT des Teilnehmers). • Hinzufügen von 3 sekundären Endpunkten. • Abbruchregeln wurden hinzugefügt, um schwerwiegende Sicherheitstrends zu erkennen. • Das Ausschlusskriterium für frühere Teilnahme an einer Studie zu HIV-Impfstoffen wurde modifiziert, um Teilnehmer auszuschließen, die zuvor an einer Studie zu antikörperbasierten HIV-Impfstoffen teilgenommen hatten. • Die Anzahl der nach Woche 24 ausgegebenen Durchstechflaschen mit dem Studienmedikament wurde angepasst, um Gewichtsveränderungen bei Teilnehmern ab Baseline zu berücksichtigen. • Die erforderliche Beobachtungszeit der Teilnehmer nach der Infusion wurde geändert. **Prüfplanänderung 4 (2. März 2005; ca. 43 Wochen nach Behandlungseinleitung beim ersten Teilnehmer):** • Die Studie wurde um weitere 48 Wochen verlängert; das Studienmedikament wurde alle 2 Wochen (Woche 48 bis Woche 94) infundiert. • Es wurden 3 zusätzliche sekundäre Endpunkte hinzugefügt. • Das Ausschlusskriterium für erhöhtes Gesamtbilirubin von > 1,5 ULN wurde für Teilnehmer modifiziert,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		deren Bilirubinwert bei Fraktionierung infolge der ART und nicht nur der Atazanavir-Therapie anstieg. • Ein Überwachungsausschuss für Datensicherheit (DSMB) wurde eingerichtet, um die Sicherheit in Woche 16 zu bewerten. **Prüfplanänderung 5 (20. Oktober 2005; ca. 76 Wochen nach Behandlungseinleitung beim ersten Teilnehmer):** • Studienziele und primärer Endpunkt wurden modifiziert/verdeutlicht. • Sekundäre Endpunkte wurden modifiziert/verdeutlicht sowie sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte neu kategorisiert. • Sicherheitsendpunkte wurden festgelegt. • Einzelheiten zu statistischen Methoden und Analysen wurden hinzugefügt. • Verwendung des Fusions-/Entry-Inhibitors Enfuvirtid (Fuzeon®) als Teil der OBT wurde hinzugefügt. • Die Studie wurde um weitere 48 Wochen verlängert (von Woche 96 bis Woche 144). **Prüfplanänderung 6 (8. September 2006; ca. 237 Wochen nach Behandlungseinleitung beim ersten Teilnehmer):** • Teilnehmer, Prüfer und Sponsor wurden gegenüber der Behandlungszuteilung entblindet. • Die Studie wurde um weitere 24 Wochen auf eine Gesamtdauer von 168 Wochen verlängert. • Teilnehmer, die zu Placebo randomisiert worden waren, erhielten die Option für eine Behandlung mit Ibalizumab, nachdem sie Woche 48 abgeschlossen hatten. • Prüfer genehmigten eine erneute Optimierung der Basistherapie bei Teilnehmern, deren Behandlung bis zu Woche 48 verblindet war. • Die Verabreichung eines an einem anderen Prüfzentrum hergestellten Studienmedikaments an Teilnehmer wurde angesetzt. • Zusätzliche Blutproben für die Beurteilung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit wurden zu Zeitpunkten entsprechend der Umstellung auf das neue Studienmedikament entnommen. **Prüfplanänderung 7 (15. Juni 2007; ca. 162 Wochen nach Behandlungseinleitung beim ersten Teilnehmer):** • Die Studie wurde um weitere 48 Wochen auf eine Gesamtdauer von 216 Wochen verlängert; die letzte Medikamentendosis wurde in Woche 214 verabreicht.
4	Teilnehmer / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien für Teilnehmer/Patienten	**Einschlusskriterien:** Für den Eintritt in die Studie durften Teilnehmer oder nicht-schwangere Teilnehmerinnen im Alter von ≥ 18 Jahren nicht mit Fusions-/Entry-Inhibitoren vorbehandelt sein. Alle Teilnehmer mussten bereit sein, beim Termin an Tag 1 auf die OBT umzustellen, und dürfen für mindestens 24 Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		voraussichtlich keine Änderung ihrer OBT benötigen. Alle Teilnehmer mussten außerdem alle folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden: • Dreiklassen-Vorbehandlung, ohne Mindestexposition gegenüber einer Klasse (frühere Exposition gegenüber Nukleosid/nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer [NRTI], Nicht-Nukleosid/nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer [NNRTI], Proteasehemmer [PI]); • Kumulative HAART-Vorbehandlung für mindestens 6 Monate; • Virusempfindlichkeit gegenüber 1 oder mehreren antiretroviralen Arzneimitteln in der gewählten OBT gemäß PSGT oder ähnlichem Assay und Medikamentenanamnese; • Stabile HIV-1-RNA-Konzentration im Plasma anhand Quantifizierung mit Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) von ≥ 10.000 Kopien/ml innerhalb von 8 Wochen vor der Randomisierung (Tag 1) unter Verabreichung eines stabilen HAART-Regimes für mindestens 4 Wochen vor dem Screening. (Stabile Viruslast wurde definiert als Differenz von $\leq 0,5 \times \log_{10}$ bei HIV-1-RNA-Kopien/ml aus 2 Messungen im Abstand von mindestens 48 Stunden während des Screeningabschnitts); • Versagen des aktuellen HAART-Regimes oder Abbruch eines versagenden HAART-Regimes innerhalb von 8 Wochen vor dem Screening (Screening-Termin 1); • $CD4^+$-Zellzahl ≥ 50 Zellen/µl; • Bereitschaft zur Verwendung einer wirksamen, medizinisch anerkannten Verhütungsmethode (einschließlich Barrieremethoden) während der Studie bei sexuell aktiven Teilnehmern. Zur Vorbeugung von Superinfektionen müssen alle männlichen Teilnehmer sowie männliche Sexualpartner von Studienteilnehmerinnen ein Kondom benutzen. Alle Studienteilnehmer und alle Sexualpartner von Studienteilnehmern müssen zusätzliche Praktiken eines geschützten Geschlechtsverkehrs ausüben, um die Ausbreitung von HIV zu verhindern. **Ausschlusskriterien:** Teilnehmer mit einem der folgenden Kriterien sollten von der Studie ausgeschlossen werden: • Alle wesentlichen Erkrankungen (außer HIV-Infektion) oder klinisch signifikanten Befunde der Anamnese und/oder körperlichen Untersuchung, einschließlich psychiatrischer Krankheiten oder Verhaltensstörungen, die nach Einschätzung des Prüfers eine Teilnahme an dieser Studie ausschließen; • Akuterkrankungen innerhalb 1 Woche vor Verabreichung des Studienmedikaments (einschließlich Diarrhö und/oder Emesis und Fieber und/oder andere

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Anzeichen und Symptome von Infektionen, wie zum Beispiel Leukozytose usw.); • Alle aktiven Infektionen sekundär zu HIV, die eine Akuttherapie erfordern; Teilnehmer, die eine Erhaltungstherapie benötigten (d. h. Sekundärprophylaxe opportunistischer Infektionen), waren jedoch für die Studie geeignet; • Alle immunmodulatorischen Therapien oder systemischen Chemotherapien innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung (Tag 1); • Jegliche Anwendung von Prüfpräparaten innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung (Tag 1). Prüfpräparate zur Behandlung von HIV-1 (NRTI, NNRTI oder PI) unter erweitertem Zugang waren hierin nicht einbezogen. Die optimierte (antiretrovirale) Basistherapie konnte aktuell nicht zugelassene, aber unter erweitertem Zugang verordnete Arzneimittel enthalten (begrenzt auf NRTI, NNRTI und PI); • Jegliche frühere Teilnahme an einer HIV-Impfstudie; • Opportunistische Infektionen in den 12 Wochen vor Randomisierung (Tag 1); • Jegliche Vorbehandlung mit Ibalizumab (TNX-355, Hu5A8); • Impfungen innerhalb von 21 Tagen (3 Wochen) vor Randomisierung (Tag 1); • Jegliche Vorbehandlung mit Fusions-/Entry-Inhibitoren; • Jegliche Vorbehandlung mit einem monoklonalen Antikörper (MAK) (eine Vorbehandlung mit Hepatitis-B-Immunglobulin [HBIG] oder intravenösem Immunglobulin [IVIG] war zulässig); • Teilnehmerinnen, die schwanger waren oder stillten; • Jegliche Anwendung illegaler intravenöser Drogen innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (Tag 1). • Jeglicher aktuelle Konsum von Alkohol oder illegalen Drogen, der nach Einschätzung des Prüfers die Einhaltung des Dosisplans und der vom Prüfplan vorgegebenen Bewertungen einschränken würde. oder • Klinisch signifikante Laborbefunde, die während des Screenings erhoben werden, einschließlich: o Serumkreatinin oder Harnstoffstickstoff im Blut (BUN) > 1,5 x obere Normgrenze (ULN); o Alkalische Phosphatase, Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) > 2,5 x ULN; o Pankreas-Amylase und/oder Lipase > 1,5 x ULN; o Hämoglobin ≤ 9,0 g/dl (Männer) bzw. ≤ 8,0 g/dl (Frauen); o Thrombozytenzahl < 75.000 $\times 10^6$/l oder o Absolute Neutrophilenzahl < 1.000 x 10^6/l
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt wurden 33 Prüfzentren in den USA initiiert; an 20 davon wurden insgesamt 82 Teilnehmer randomisiert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Genaue Angaben zu den geplanten Interventionen in jeder Gruppe und zur Verabreichung usw.	Die Teilnehmer wurden zu 1 der folgenden 3 Behandlungsarme randomisiert; alle erhielten eine OBT plus 1 der folgenden Regime: • **Arm A:** Wechselnde intravenöse Infusionen von 15 mg/kg Ibalizumab und Placebo, für die ersten 9 Dosen wöchentlich (bis Termin in Woche 8), anschließend i.v.-Infusionen von 15 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen, oder • **Arm B**: 10 mg/kg i.v.-Infusion von Ibalizumab, für die ersten 9 Dosen wöchentlich (bis Termin in Woche 8), anschließend i.v.-Infusionen von 10 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen, oder • **Placebo-Arm:** Placebo als i.v.-Infusion, für die ersten 9 Dosen wöchentlich (bis Termin in Woche 8), anschließend i.v.-Infusionen von Placebo alle 2 Wochen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Schulung der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Vorab festgelegte Endpunkte:** **Primäre Zielsetzungen dieser Studie waren die folgenden:** • Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von 2 Dosierungen Ibalizumab als Zusatz zur optimierten Basistherapie (OBT) gegenüber OBT plus Placebo bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Teilnehmern mit aktuellem oder kürzlich aufgetretenem Versagen einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART). Der Vergleich erfolgt anhand einer Beurteilung der Reduktion der Viruslast in Woche 24. • Feststellung, ob sich die HIV-RNA-Konzentration in 1 der Ibalizumab-Behandlungsarme nach 24 Wochen Verabreichung des Studienmedikaments vom Placebo-Arm unterscheidet. **Sekundäre Zielsetzungen dieser Studie waren die folgenden:** • Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von 2 Dosierungen Ibalizumab als Zusatz zur OBT gegenüber OBT plus Placebo anhand einer Beurteilung in Woche 48. • Charakterisierung des HIV-1-Phänotyps/Genotyps, der mit Empfindlichkeit gegenüber und Versagen der Ibalizumab-Behandlung assoziiert ist. • Bestimmung des Zusammenhangs, sofern vorhanden, zwischen Umhüllung zirkulierender $CD4^+$-Zellen sowie virologischem Ansprechen und Therapieversagen. • Feststellung des Zusammenhangs, sofern vorhanden, zwischen der Serumkonzentration von Ibalizumab und der Umhüllung von $CD4^+$-Zellen. • Feststellung des Unterschieds, sofern vorhanden, bei der Spättyp-Überempfindlichkeitsreaktion zwischen den Behandlungsgruppen. **Nach Modifizierung:** **Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war:** • Mittlere Veränderung gegenüber Baseline bei HIV-1-RNA-Konzentration in Woche 24

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren: • Anteil der Teilnehmer, die eine Reduktion von ≥ 0,5 log_{10} HIV-1-RNA-Kopien/ml in und bis Woche 24 und 48 erreichten. • Anteil der Teilnehmer, die eine Reduktion von ≥ 1,0 log_{10} HIV-1-RNA-Kopien/ml in und bis Woche 24 und 48 erreichten. • Mittlere Veränderung gegenüber Baseline bei $CD4^+$-Zellzahl (Anzahl der Zellen und Prozentsatz) zu jedem Zeitpunkt, einschließlich des letzten verfügbaren Datenpunkts. **Explorative Endpunkte beruhten auf den folgenden Variablen in Woche 24 und Woche 48, wenn nicht anders vermerkt:** • Anteil der Teilnehmer, die < 50 Kopien/ml HIV-1-RNA erreichten. • Anteil der Teilnehmer, die < 400 Kopien/ml HIV-1-RNA erreichten. • Mittlere Veränderung gegenüber Baseline bei HIV-1-RNA-Konzentration in Woche 48. • Mittlere maximale Reduktion gegenüber Baseline bei HIV-1-RNA-Konzentration. • Zeit bis Verlust des virologischen Ansprechens (TLOVR) in Woche 48. • Durchschnittliche Fläche unter der Kurve abzüglich des Ausgangswerts (AAUCMB) bei HIV-1-RNA-Konzentration. • Zeit bis zum virologischen Versagen. • Zusammenhang, sofern vorhanden, zwischen virologischem Versagen und Veränderungen der Empfindlichkeit gegenüber Ibalizumab gemäß phänotypischem Assay. • Zusammenhang, sofern vorhanden, zwischen der Anzahl von OBT-Wirkstoffen mit Empfindlichkeitsreaktion bei Baseline und virologischen Ergebnismaßen. • Zusammenhang, sofern vorhanden, zwischen Virusreplikationsfähigkeit und virologischen Ergebnismaßen. • Maximale Nicht-Zunahme gegenüber Baseline bei $CD4^+$-Zellzahl (Anzahl der Zellen und Prozentsatz). Diese explorative Analyse wurde tatsächlich als Analyse der maximalen Erhöhung der $CD4^+$-Zellzahl gegenüber Baseline programmiert. • Ausmaß der Bindung von Ibalizumab an CD4-Rezeptoren auf $CD4^+$-Zellen ($CD4^+$-Zellumhüllung). • Ausmaß des Auftretens von Resistenz gegenüber der Ibalizumab-Therapie in Woche 48. **Die Haupt-Sicherheitsmaße beruhten auf folgenden Daten:** • Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse • Inzidenz von Ereignissen der Klasse C der CDC • Klinische Labortests

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Befunde der körperlichen Untersuchung • Vitalzeichen • Ophthalmologische Befunde • EKG-Befunde • Bildung von Antikörpern gegen TNX-355 • Reaktion gegen Recall-Antigene in Form von Induration in Woche 8 **Sicherung der Datenqualität:** • Alle in Prüfbögen erfassten Daten wurden leserlich in schwarzer Farbe dokumentiert oder eingegeben. Bei ggf. erforderlichen Korrekturen wurde der fehlerhafte Eintrag mit einer Linie durchgestrichen und die korrekte Angabe daneben eingetragen. Die Korrektur wurde vom Prüfer oder einer benannten qualifizierten Person eingeleitet und datiert. An allen Prüfzentren wurde für jeden Teilnehmer eine Kopie des Prüfbogens zusammen mit allen dazugehörigen Anfragen aufbewahrt. • Die Prüfbögen wurden zu 100 % an den Prüfzentren von klinisch-wissenschaftlichen Mitarbeitern nach ihrem gesamten Inhalt mit den Quelldokumenten verglichen. Nach Eingang bei i3 Statprobe wurden die Daten aus den Prüfbögen unter Verwendung unabhängiger Zwei-Schlüssel-Verfahren für den Dateneintrag in die klinische Datenbank eingegeben. An der Datenbank wurden programmierte, Computer-gesteuerte Änderungsprüfungen durchgeführt, um diskrepante und nicht nachvollziehbare Daten zu identifizieren, und die Sicherheitsdatenbank wurde mit der klinischen Datenbank abgeglichen. Alle gemeldeten Probleme, die sich aus den Computer-generierten Kontrollen und dem Abgleich der Sicherheitsdatenbank ergaben, wurden in Zusammenarbeit zwischen dem Medical Monitor, den Mitarbeitern der klinischen Studie und den Prüfern gelöst. Die Daten zur Verabreichung des Studienmedikaments wurden geprüft, bevor in Woche 24 eine Zwischenauswertung der Datenbank vorgenommen wurde. Die eigentliche Datenprüfung ergab eine Genauigkeit von 100 %. • Vor der endgültigen Fertigstellung der Datenbank führte i3 Statprobe eine finale Qualitätsprüfung der Datenbank durch. Die Prüfbogen-Daten für die Teilnehmer-Stichprobe wurden mit der Datenbank verglichen. Insgesamt wurden 67.458 Datenpunkte geprüft und 7 Fehler gefunden; bei 3 Fehlern handelte es sich um zufällige Fehler und bei 4 um Programmierungsfehler. Alle Fehler wurden korrigiert. Zusätzlich zu den oben beschriebenen Datenbankprüfungen können beim Sponsor Angaben zu Überprüfungen der Zentren und externen Anbieter angefordert werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Prüfplanänderung 5 (20. Oktober 2005; ca. 76 Wochen nach Behandlungseinleitung beim ersten Teilnehmer):** • Studienziele und primärer Endpunkt wurden modifiziert/verdeutlicht. • Sekundäre Endpunkte wurden modifiziert/verdeutlicht sowie sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte neu kategorisiert. • Sicherheitsendpunkte wurden festgelegt. • Einzelheiten zu statistischen Methoden und Analysen wurden hinzugefügt. • Verwendung des Fusions-/Entry-Inhibitors Enfuvirtid (Fuzeon®) als Teil der OBT wurde hinzugefügt. • Die Studie wurde um weitere 48 Wochen verlängert (von Woche 96 bis Woche 144).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Die Bestimmung der Fallzahl beruhte auf Designüberlegungen zum primären Wirksamkeitsendpunkt. • Ein 2-seitiger Mehrfachvergleich nach Dunnett wurde als Vorläufertest angenommen (bzw. seine nicht-parametrische Entsprechung) und auf ein Gesamt-α-Niveau = 0,05 festgesetzt. Die Fallzahl wurde festgelegt, um in Woche 24 bei der mittleren Änderung der HIV-1-RNA-Konzentration gegenüber Baseline in $\log_{10}$ eine Effektgröße (Mittelwertdifferenz der Behandlung geteilt durch die übliche Standardabweichung der Differenz) von mindestens 1,0 für mindestens 1 der Ibalizumab-Arme im Vergleich zum Placebo-Arm nachzuweisen. Nach Berichtigung um eine erwartete Abbruchrate von 0,15 wurden ca. 27 Teilnehmer in jeden Behandlungsarm randomisiert. • Teilnehmer, die ihre Studienteilnahme aufgrund medikamentenbedingter unerwünschter Ereignisse abbrachen, wurden nicht ersetzt; ansonsten wurde bei Teilnehmern, die ohne Zusammenhang mit dem Studienmedikament ausschieden, ein Ersatz erwogen. Die Teilnehmer konnten nicht erneut eingeschlossen werden, nachdem sie das Studienmedikament (gleich in welcher Menge) erhalten hatten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren zwei Zwischenanalysen der Daten geplant. Die erste Zwischenanalyse beschränkte sich auf Sicherheitsdaten von allen randomisierten Teilnehmern, die mindestens in den ersten 16 Wochen ihrer Studienteilnahme nachbeobachtet wurden; aufgrund der gestaffelten Aufnahme lagen auch nach Woche 16 Studiendaten vor. Diese Ergebnisse werden unter verblindeten Bedingungen erzeugt und gegenüber dem Überwachungsausschuss für Datensicherheit (DSMB) offengelegt. Der DSMB kann dem Sponsor auf Basis seiner Überprüfung empfehlen, die Rekrutierung und/oder Nachbeobachtung von Teilnehmern einzustellen, oder er kann andere Änderungen an der Studiendurchführung vornehmen,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		damit festgestellte oder erwartete unerwünschte Effekte in dieser Teilnehmerpopulation minimiert werden. Eine zweite Zwischenanalyse wurde anhand der Wirksamkeitsdaten und begrenzten Sicherheitsdaten aus Woche 24 vorgenommen. Diese Analyse war komparativ und schloss alle randomisierten Teilnehmer und deren doppelt verblindete Daten ein, die bis einschließlich Woche 24 erhoben worden waren. Die Ergebnisse dieser Zwischenanalyse sollen nicht für Zwecke des vorzeitigen Abbruchs verwendet werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein Randomisierungsplan wurde von einem unabhängigen Biostatistiker erarbeitet und durch Tanox, Inc. zentral umgesetzt. Nach diesem Plan wurden die Teilnehmer so stratifiziert, dass unter Verwendung eines zufällig permutierten Blockschemas jedem Behandlungsarm die gleiche Anzahl zugeteilt wurde. Die 2 Strata wurden definiert nach aktueller Anwendung (ja/nein) einer antiretroviralen Therapie (ART). Innerhalb jedes Stratums wurden Randomisierungs-Codenummern (Nummerierung von 101 bis 196 für aktuelle ART-Anwendung; 201 bis 296 für aktuell keine ART-Anwendung) in der chronologischen Reihenfolge zugewiesen, in der sich die Teilnehmer jeweils für den Studieneintritt qualifizierten. Jeder Randomisierungsnummer wurde eine 6-stellige Teilnehmernummer zugeordnet, wobei die ersten 3 Ziffern für die Prüfstelle und die letzten 3 Ziffern für den Teilnehmer standen.
8b	Einzelheiten (z. B. Block-randomisierung, Stratifizierung)	Alle Teilnehmer wurden doppelt verblindet in gleicher Anzahl (im Verhältnis 1:1:1) in 3 Arme randomisiert. Nach dem Plan wurden die Teilnehmer so stratifiziert, dass unter Verwendung eines zufällig permutierten Blockschemas jedem Behandlungsarm die gleiche Anzahl zugeteilt wurde. Die 2 Strata wurden definiert nach aktueller Anwendung (ja/nein) einer antiretroviralen Therapie (ART).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment), Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Innerhalb jedes Stratums wurden Randomisierungs-Codenummern (Nummerierung von 101 bis 196 für aktuelle ART-Anwendung; 201 bis 296 für aktuell keine ART-Anwendung) in der chronologischen Reihenfolge zugewiesen, in der sich die Teilnehmer jeweils für den Studieneintritt qualifizierten. Jeder Randomisierungsnummer wurde eine 6-stellige Teilnehmernummer zugeordnet, wobei die ersten 3 Ziffern für die Prüfstelle und die letzten 3 Ziffern für den Teilnehmer standen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Teilnehmer / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Teilnehmer / Patienten den Gruppen zu?	Unabhängiger Biostatistiker und zentrale Durchführung durch Tanox, Inc.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren die a) Teilnehmer / Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet; wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Mitarbeiter an den Studienzentren und der Sponsor hatten keinen Zugriff auf die Randomisierungslisten für die Teilnehmer oder die Arzneimittelflaschen in den Behandlungsarmen. Die Studie war daher für alle vorgesehenen Zwecke doppelt verblindet. a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikamente (sowohl Ibalizumab als auch Placebo) wurden als klare Lösungen in Glasfläschchen zu 10 ml ausgegeben. Jede Durchstechflasche mit Ibalizumab und jede Durchstechflasche mit Placebo war so abgefüllt, dass sie bis zu 4,0 ml Lösung ergaben. Bei Verwendung im verblindeten Studienabschnitt wurden die Durchstechflaschen mit Ibalizumab und Placebo verblindet an das Studienzentrum versandt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen** <u>Sicherheitspopulation</u> Die Sicherheitspopulation umfasste alle Teilnehmer, die das Studienmedikament (gleich in welcher Menge) erhalten hatten, einschließlich OBT. <u>Modifizierte Intent-to-Treat-Population (mITT)</u> Die mITT-Population umfasste alle randomisierten Teilnehmer, die das Studienmedikament erhielten und bei denen mindestens 1 Beurteilung nach Baseline durchgeführt wurde; die primäre Analyse basierte auf der mITT-Population. <u>Gem. Prüfplan auswertbare Population (PP)</u> Die PP umfasste alle mITT-Teilnehmer, bei denen keine größeren Prüfplanverstöße vorlagen, die alle Dosen des Studienmedikaments erhalten hatten und die bis zur Umstellung auf die unverblindete Verabreichung des Studienmedikaments oder bis zum Studienabbruch alle Beurteilungen abgeschlossen hatten. Unterstützende Analysen wurden anhand der PP durchgeführt. <u>Pharmakokinetische (PK-) Population</u> Die PK-Population umfasste alle Teilnehmer, die das Studienmedikament erhalten hatten und für die valide, vollständige Daten zum ersten Dosisintervall vorlagen, bei Messung von mindestens 1 Dosisintervall im Fließgleichgewicht. **Fehlende Daten** Fehlende Daten werden generell nicht hochgerechnet, sofern nicht anders angegeben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gesamtbetrachtung des statistischen Analyseplans: • Alle im Prüfbogen erfassten sachbezogenen Informationen werden nach Behandlungsarm in Datenauflistungen für individuelle Teilnehmer präsentiert. Bei kontinuierlichen Variablen beinhaltet die deskriptive Statistik die Anzahl der für die Berechnung herangezogenen Teilnehmer, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Mindest- und Höchstwerte. Bei diskreten Variablen werden die Häufigkeiten und die entsprechenden Prozentsätze dargestellt. Alle Datenzusammenfassungen, Ergebnisanalysen und Teilnehmerauflistungen werden mit SAS® Version 8 oder höher generiert. • Alle statistischen Vergleiche werden mit zweiseitigen Tests unter Annahme eines Signifikanzniveaus α von 0,05 durchgeführt, sofern nicht anders angegeben. Alle Nullhypothesen lauten, dass keine Behandlungsunterschiede bestehen. Konfidenzintervalle sind zweiseitig, werden mit einem Konfidenzkoeffizienten von 95 % berechnet (sofern nicht anders angegeben) und beruhen auf Methoden der Normalapproximation. Für mehrere Variablen wird eine begrenzte Anzahl Subgruppenanalysen durchgeführt. Die statistische Power dieser Analysen ist aufgrund der Ziel-Fallzahl voraussichtlich gering. **Weitere Überlegungen zur Analyse:** • Die Analysepopulation hängt von den Parametern ab, die einer Analyse unterzogen werden. Generell werden alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmer in Datenauflistungen und -zusammenfassungen berichtet. Der Baseline-Bericht und die demografischen Angaben umfassen daher alle randomisierten Teilnehmer. Bei den Sicherheitsdaten, pharmakokinetischen Parametern und Wirksamkeitsparametern besteht die Analysepopulation aus verschiedenen Untergruppen aus allen randomisierten Teilnehmern, wobei die Zugehörigkeit zu einer Untergruppe durch die Verfügbarkeit von Daten bestimmt wird. Die Analysepopulationen werden in den entsprechenden Folgeabschnitten angegeben. Der Umgang mit fehlenden Daten hängt von der betroffenen Beurteilung ab und wird ebenfalls in den entsprechenden Abschnitten erläutert. • Zur Zählung der Studientage wird Tag 1 der Behandlungsexposition, Sicherheits-, Wirksamkeits- und Pharmakokinetik-Daten definiert als erster Tag, an dem das Studienmedikament verabreicht wurde. • Für die meisten Parameter werden Ausgangsmaße als diejenigen definiert, die in der letzten Beurteilung mit dem geringsten zeitlichen Abstand zum Beginn der Infusion des Studienmedikaments gewonnen wurden. Zum Beispiel: Vitalzeichen werden zweimal vor der Verabreichung des Studienmedikaments gemessen, und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zwar während des Screenings und –1 Stunde (vor Beginn der Medikamentenverabreichung) an Tag 1. Die nicht fehlenden Werte, die –1 Stunde an Tag 1 erfasst wurden, werden als Ausgangswerte (Baseline) herangezogen. Wenn der Ausgangswert zu -1 Stunde fehlt, dient der während des Screenings gemessene Wert als Baseline. Andere Ausgangsmaße (d. h. HIV-1-RNA-Last, $CD4^+$-Zellzahl) werden aus dem Durchschnitt aller Werte vor der Behandlung abgeleitet. So wird etwa der Ausgangswert für die CD^4+-Zellzahl als Durchschnitt aller Screening- und Baseline-Werte ermittelt. • Aufgrund der geringen Anzahl von Teilnehmern wird keine Analyse nach Zentren vorgenommen. Für die komparative Analyse der Wirksamkeitsvariablen werden nur Daten herangezogen, die im doppelt verblindeten Studienabschnitt bis Woche 48 erhoben wurden. Werte aus dem unverblindeten Abschnitt werden aufgeführt, aber nicht in die Datenzusammenfassungen oder in statistische Tests einbezogen. In Sicherheitsanalysen werden sowohl doppelt verblindete als auch unverblindete Daten zur Zusammenfassung der Ergebnisse verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für mehrere Variablen wird eine begrenzte Anzahl Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Subgruppen werden wie folgt definiert: • Körpergewicht bei Baseline (≤ 60 kg, > 60 kg) • $CD4^+$-Zellzahl bei Baseline (< 200, 200 – 350, > 350 Zellen/µl) • HIV-1-RNA-Konzentration bei Baseline (< 40×10^3, 40-100 × 10^3, > 100×10^3 Kopien/ml) und • Basistherapieschema mit Proteasehemmern (ja/nein)

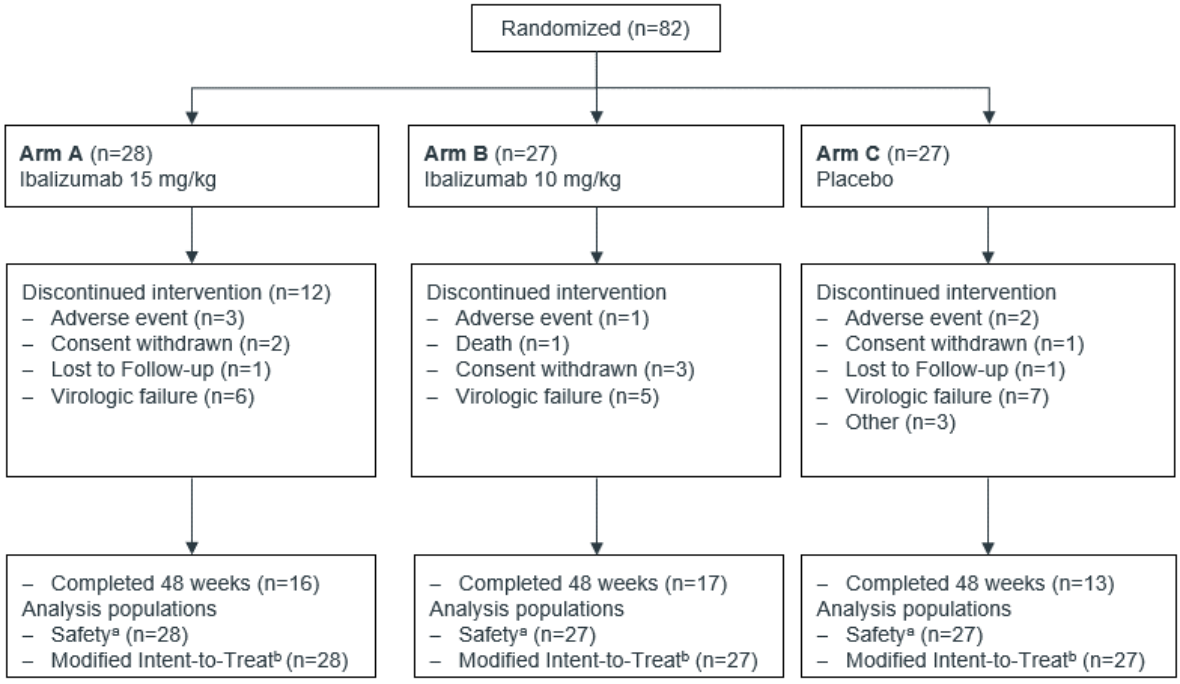
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Ergebnisse		
13	Patientenfluss (einschließlich Flussdiagramm zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe CONSORT-Diagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Gruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 82 Teilnehmer eingeschlossen. Arm A: Ibalizumab 15 mg/kg + OBT: a) 28 b) 28 c) 28 Arm B: Ibalizumab 10 mg/kg + OBT: a) 27 b) 27 c) 27 Arm C: Placebo + OBT: a) 27 b) 27 c) 27
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von nach Randomisierung verlorenen und ausgeschlossenen Patienten mit Angabe von Gründen	Arm A: Ibalizumab 15 mg/kg + OBT: • Unerwünschtes Ereignis: n = 3 • Tod n = 0 • Widerruf der Einwilligung durch Teilnehmer oder gesetzlichen Vertreter: n = 2 • Lost to Follow-Up: n = 1 • Prüfplanverstoß: n = 0 • Virologisches Versagen: n = 6 • Klinisches Versagen (Aids-definierende Krankheit Kategorie ≥ C): n = 0 • Sonstige: n = 0 Arm B: Ibalizumab 10 mg/kg + OBT: • Unerwünschtes Ereignis: n = 1 • Tod n = 1 • Widerruf der Einwilligung durch Teilnehmer oder gesetzlichen Vertreter: n = 3 • Lost to Follow-Up: n = 0 • Prüfplanverstoß: n = 0 • Virologisches Versagen: n = 5 • Klinisches Versagen (Aids-definierende Krankheit Kategorie ≥ C): n = 0 • Sonstige: n = 0 Arm C: Placebo + OBT: • Unerwünschtes Ereignis: n = 2 • Tod n = 0

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Widerruf der Einwilligung durch Teilnehmer oder gesetzlichen Vertreter: n = 1 • Lost to Follow-Up: n = 1 • Prüfplanverstoß: n = 0 • Virologisches Versagen: n = 7 • Klinisches Versagen (Aids-definierende Krankheit Kategorie ≥ C): n = 0 • Sonstige: n = 3
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Teilnehmer / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum der ersten Beobachtung: 09. März 2004 Datum der letzten Beobachtung während der doppelt verblindeten 48-wöchigen Studie: 02. März 2006
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nicht vorzeitig beendet.

a: nach CONSORT 2010.

AIDS: Erworbenes Immundefektsyndrom; ALT: Alanin-Aminotransferase; ART: Antiretrovirale Therapie; AST: Aspartat-Aminotransferase; AAUCMB: Durchschnittliche Fläche unter der Kurve abzüglich des Ausgangswerts; BUN: Harnstoffstickstoff im Blut; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CRF: Case Report Form (Prüfbogen); dl: Deziliter; DSMB: Überwachungsausschuss für Datensicherheit; DTH: Spättyp-Überempfindlichkeit; EKG: Elektrokardiogramm; g: Gramm; HAART: Hochaktive antiretrovirale Therapie; HBIG: Hepatitis-B-Immunglobulin; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; i.v.: intravenös; IVIG: intravenöses Immunglobulin; kg: Kilogramm; l: Liter; MAK: monoklonaler Antikörper; mg: Milligramm; mITT: modifizierte Intent-to-Treat; µl: Mikroliter; ml: Milliliter; n: Anzahl der Patienten; NNRTI: Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer; NRTI: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI); OBT: Optimierte Basistherapie; PI: Proteasehemmer; PK: Pharmakokinetik; PP: gem. Prüfplan auswertbare Population; PSGT: Pathologie-unterstützte genetische Tests; RNA: Ribonukleinsäure; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SD: Standardabweichung; TLOVR: Zeit bis Verlust des virologischen Ansprechens; UE: Unerwünschte Ereignisse; ULN: obere Normgrenze

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flussdiagramm gemäß CONSORT dar.



a: Sicherheit: Alle Teilnehmer, die das Studienmedikament (gleich in welcher Menge) erhalten hatten, einschließlich OBT.
b: mITT: Alle randomisierten Teilnehmer, die das Studienmedikament erhalten haben und mindestens 1 valide Beurteilung nach Baseline hatten.

Abbildung 4: Flussdiagramm für Studie TNX-355.03

Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methoden für Studie TMB-301

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	Einarmige, 24-wöchige, multizentrische Phase-3-Studie zu Ibalizumab plus optimierter Basistherapie (OBT) bei vorbehandelten Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion TMB-301 war eine unverblindete, einarmige, multizentrische Phase-3-Studie zur Bewertung der antiviralen Aktivität, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit eines intravenösen Dosisschemas mit Ibalizumab bei vorbehandelten Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion. Alle Patienten erhielten außerdem eine standardmäßige optimierte Basistherapie (OBT) mit antiretroviralen Arzneimitteln (ARV) nach Wahl des Prüfers auf Grundlage der Therapiegeschichte des Patienten und der Testergebnisse zur Virusresistenz. Die Studie bestand aus drei Abschnitten: einem Kontrollabschnitt (Tag 0-6), einem Abschnitt mit essenzieller Monotherapie (Tag 7-13) und einem Erhaltungsabschnitt (Tag 14 - Woche 25). Sponsor der Studie ist TaiMed Biologics, Inc.
2	Einleitung Hintergrund	Im Jahr 2012 waren über 35 Millionen Menschen weltweit mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert und 1,6 Millionen Menschen starben an HIV / dem erworbenen Immundefektsyndrom (AIDS). Derzeit verfügbare Therapieregime (die sogenannten hochaktiven antiretroviralen Therapien [HAART]) bestehen aus Arzneimitteln zur Hemmung der HIV-1-Replikation und des Viruseintritts. In Weltregionen wie den Vereinigten Staaten, wo es Zugang zu antiretroviralen Arzneimitteln (ARV) gibt, kann die HIV-Replikation bei den meisten Patienten, die diese Medikamente nehmen, mit antiretroviraler Kombinationstherapie (ART) kontrolliert werden. Bei etwa 20 % der Patienten in den Vereinigten Staaten wird das Ziel der HIV-Behandlung, die Suppression der Virusreplikation auf eine Konzentration unter der Nachweisgrenze, jedoch immer noch nicht erreicht. Selbst bei Patienten, die zunächst von HAART profitieren, stellen die Entwicklung von Arzneimittelresistenzen und schwerwiegende Nebenwirkungen große Herausforderungen dar. Zusätzliche Behandlungsmethoden werden dringend benötigt. Therapien zur Prävention der Infektion von Wirtszellen (d. h. Entry-Inhibitoren [EI]) sind aktuell für die Behandlung der HIV-Infektion bei vorbehandelten Patienten zugelassen. Sowohl der Fusionshemmer Fuzeon® (Enfuvirtid, T-20) als auch der Co-Rezeptor-Antagonist Selzentry™ (Maraviroc) sind in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (OBT) bei vorbehandelten Patienten nachweislich wirksam. Diese Daten untermauern die Rationale für die Verwendung eines Virus-EI als Komponente der HAART. Der monoklonale Antikörper (MAK) Ibalizumab blockiert ebenfalls das Eindringen von HIV, allerdings auf andere Weise als andere Entry-Inhibitoren. Ibalizumab bindet an ein Konformationsepitop auf der Domäne 2 im extrazellulären Abschnitt des CD4-Rezeptors (Cluster of Differentiation 4). Mehrere Forschungsgruppen haben Anti-CD4-MAK gegen die Domäne 1 des CD4 entwickelt. Diese Domäne ist für die gp120-Bindung des Virus an den CD4-Rezeptor verantwortlich. Diese MAK blockieren wirksam die HIV-1-Infektion in vitro. Allerdings sind solche MAK immunsuppressiv aufgrund ihres Eingreifens in Immunfunktionen, die vom Haupthistokompatibilitätskomplex der Klasse II vermittelt werden. Gegen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die CD4-Domäne 1 gerichtete MAK sind daher für die Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Menschen nicht geeignet. Daten, die bei der Anwendung des murinen Vorläufers von Ibalizumab (Mu5A8) gesammelt wurden, haben gezeigt, dass die Bindung an der Domäne 2 während des HIV-Eintritts einen Schritt nach dem Andocken hemmt und die Virusübertragung über die Zell-Zell-Fusion verhindert. Tests mit Ibalizumab haben gezeigt, dass das Medikament in vitro oder in vivo keine Immunantwort aktiviert oder hemmt. Ibalizumab ist ein humanisierter IgG4, der eine mit dem Vorläufer Mu5A8 identische funktionale Spezifität und Aktivität aufweist. Sowohl Ibalizumab als auch der murine MAK sind nachweislich sehr wirkstark bei der Hemmung der in-vitro-Infektiosität diverser HIV-1-Primärisolate und der Reduktion der Viruslast bei Affen, die mit dem Affen-Immundefizienz-Virus von Makaken infiziert waren.
	Methoden	
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Stichprobenverfahren, Rekrutierungsaufbau)	In dieser Studie war der Einschluss von 30–50 Patienten aus 30 Prüfzentren in Taiwan und Nordamerika vorgesehen. **Einschlusskriterien:** Patienten mussten alle folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden: • Fähigkeit zum Verständnis und freiwillige Unterzeichnung der Patienteninformation und Einwilligungserklärung (ICF) • Qualifizierter, unterzeichneter, schriftlicher Nachweis einer HIV-1-Infektion (z. B. Laborbericht); andernfalls wurde ein HIV-Antikörpertest durchgeführt • Keine AIDS-definierenden Ereignisse in den 3 Monaten vor Screening außer kutanes Kaposi-Sarkom oder Wasting-Syndrom aufgrund von HIV • Fähigkeit und Bereitschaft zur Einhaltung aller Prüfplan-Anforderungen und Verfahren • Alter mindestens 18 Jahre • Lebenserwartung > 6 Monate • Viruslast > 1000 Kopien/ml und nachgewiesene Resistenz gegenüber mindestens einem ARV-Medikament aus jeder der drei ARV-Klassen gemäß Resistenztest • Mindestens 6 Monate ARV-Behandlung in der Vorgeschichte • Behandlung mit einem stabilen aktiven ARV-Regime für mindestens 8 Wochen vor Screening und Bereitschaft zur Fortsetzung dieses Regimes bis Tag 14 ODER (in den vergangenen 8 Wochen) Versagen der Therapie und ohne Therapie sowie Bereitschaft, Therapie bis Tag 14 auszulassen • Vollständige Virussensibilität/-empfindlichkeit gegenüber mindestens einem ARV-Wirkstoff außer Ibalizumab gemäß Resistenztest bei Screening (Gesamt-Empfindlichkeits-Score [OSS]) sowie Bereitschaft und Fähigkeit zur Behandlung mit mindestens einem Wirkstoff, gegen den das Virusisolat des Patienten gemäß Resistenztest bei Screening vollständig sensibel/empfindlich war, als Komponente der OBT • Bereitschaft zur Verwendung einer wirksamen Verhütungsmethode während der Studie und für mindestens 30

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments bei sexuell aktiven Teilnehmern (siehe Abschnitt 9.5.3.3) **Ausschlusskriterien:** Patienten, die eine der folgenden Krankheiten hatten oder eins der folgenden Merkmale erfüllten, waren von der Studie ausgeschlossen: • Alle aktiven AIDS-definierenden Krankheiten gemäß Kategorie C des Klassifikationssystems der CDC für HIV-Infektion 16, mit den folgenden Ausnahmen: kutanes Kaposi-Sarkom und Wasting-Syndrom aufgrund von HIV • Alle wesentlichen Erkrankungen (außer HIV-1-Infektion) oder klinisch signifikanten Befunde aus dem Screening, der Anamnese und/oder körperlichen Untersuchung, einschließlich psychiatrischer Krankheiten oder Verhaltensstörungen, die nach Einschätzung des Prüfers eine Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen hätten • Alle wesentlichen Akuterkrankungen innerhalb 1 Woche vor initialer Verabreichung des Studienmedikaments • Alle aktiven Infektionen sekundär zu HIV, die eine Akuttherapie erfordern; Patienten, die eine Erhaltungstherapie benötigten (d. h. Sekundärprophylaxe opportunistischer Infektionen), waren jedoch für die Studie geeignet • Alle immunmodulatorischen Therapien (einschließlich Interferon), systemischen Steroide oder systemischen Chemotherapien innerhalb von 12 Wochen vor Aufnahme • Jegliche Vorbehandlung mit Ibalizumab (früher TNX-355 und Hu5A8) • Jegliche Impfung innerhalb von 7 Tagen vor Tag 0/Aufnahme (siehe Abschnitt 9.4.7) • Alle Patientinnen, die schwanger waren, eine Schwangerschaft planten oder aktuell stillten • Jeglicher aktuelle Konsum von Alkohol oder illegalen Drogen, der nach Einschätzung des Prüfers die Einhaltung des Dosisplans und der vom Prüfplan vorgegebenen Bewertungen einschränkte • Jegliche frühere klinisch signifikante Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Bestandteilen der Ibalizumab-Formulierung • Jegliche Strahlentherapie in den 28 Tagen vor der ersten Verabreichung des Prüfpräparats • Alle Laborauffälligkeiten Grad 3 oder 4 gemäß DAIDS-Bewertungsskala (Division of AIDS) (siehe Anhang 16.1.1, Prüfplan-Anhang 1) außer den folgenden asymptomatischen Ereignissen des Grads 3: - Triglyzerid-Erhöhung - Gesamtcholesterin-Erhöhung **Rekrutierungsaufbau** In dieser Studie war der Einschluss von 30–50 Patienten aus 30 Prüfzentren in Taiwan und Nordamerika vorgesehen. Insgesamt wurden 63 intensiv vorbehandelte HIV-positive Patienten gescreent; 40 Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments. **Dauer der Studie** • Datum des Studienbeginns: 6. Juli 2015 • Datum des Studienabschlusses: 20. Oktober 2016
4	Intervention	**Ibalizumab** Ibalizumab wurde als i.v.-Infusion mit einer Dosis von 2000 mg einmalig (Tag 7) und 2 Wochen später (Tag 21) bis Woche 23 mit Dosen von 800 mg Q2W verabreicht (in Woche 25 [Ende der Studie, ES] wurde das Studienmedikament nicht verabreicht). Wenn eine 800-mg-Dosis verpasst wurde, konnte ggf. eine weitere 2000-mg-Dosis erforderlich sein (siehe Erläuterung in Abschnitt 9.4.8.1). Das Studienmedikament wurde unverblindet in Faltschachteln mit jeweils 10 Durchstechflaschen bereitgestellt. Für die 2000-mg-Dosis waren alle 10 Durchstechflaschen in einer Faltschachtel zu verwenden. Für die 800-mg-Dosis waren 4 Durchstechflaschen zu verwenden. Mit einer sterilen Spritze wurden jeweils 1,33 ml aus der Durchstechflasche gezogen und in einen Infusionsbeutel mit 250 ml physiologischer Kochsalzlösung injiziert. Die Verabreichung der vorbereiteten Infusion sollte innerhalb von 6 Stunden nach der Vorbereitung beginnen. Die Infusion sollte in die Vena cephalica des rechten oder linken Arms des Patienten erfolgen. Wenn die Vene nicht zugänglich war, konnte eine andere geeignete Vene verwendet werden. Die Dauer der Infusion sollte bei den ersten zwei Verabreichungen des Studienmedikaments 30 Minuten nicht unterschreiten. Wenn nach zwei Verabreichungen keine infusionsbedingten UE auftraten, konnte die Infusionsdauer auf bis mindestens 15 Minuten verkürzt werden. Alle Patienten waren mindestens bei den ersten zwei Verabreichungen (Tag 7 und Tag 21) 1 Stunde nach Abschluss der Verabreichung des Studienmedikaments zu beobachten. Wenn bei einem Patienten während der ersten zwei Infusionen keine UE im Zusammenhang mit der Infusion auftraten (lokal oder systemisch), konnte anschließend die Beobachtungszeit nach der Infusion auf 15 Minuten reduziert werden. Der Zeitpunkt von Beginn und Ende jeder Infusion wurde zusammen mit dem Ort der Verabreichung in ein elektronisches Datenerfassungssystem (Electronic Data Capture, EDC) eingegeben. Das Datum der Verwendung und die Studien-Identifikationsnummer (ID) sowie die Initialen des Patienten wurden aufgezeichnet. Bei allen Patienten mit anaphylaktoiden Symptomen, die (möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv) im Zusammenhang mit dem Studienmedikament auftraten, musste sofort das Studienmedikament abgesetzt und die Studie abgebrochen werden. Die Behandlung schwerer Reaktionen nach der Infusion hätte je nach Schweregrad und Symptomen in der Regel Kortikosteroide, Sauerstoff und intravenöse Flüssigkeitszufuhr umfasst. Das Studienmedikament durfte nur verabreicht werden, wenn im Falle eines lebensbedrohlichen infusionsbedingten UE (z. B. Anaphylaxie) ein schneller Zugang zu kardiopulmonaler Notfall-Unterstützung gegeben war. Alle Patienten waren mindestens bei den ersten zwei Verabreichungen (Tag 7 [Baseline] und Tag 21) 1 Stunde nach Abschluss der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verabreichung des Studienmedikaments zu beobachten. Die Vitalzeichen (Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck und Temperatur) sollten nach der Infusion 15 Minuten (± 10 Minuten) überwacht und aufgezeichnet werden. Wenn bei einem Patienten während der ersten zwei Infusionen keine UE im Zusammenhang mit der Infusion auftraten, konnte anschließend die Beobachtungszeit nach der Infusion auf 15 Minuten reduziert werden. **Optimierte Basistherapie (OBT)** Zusätzlich zum Studienmedikament (Ibalizumab) erhielten alle Patienten eine OBT, wobei es sich um eine Standardtherapie nach Wahl des Prüfers auf Basis der Therapiegeschichte und der aktuellen Testergebnisse zur Virusresistenz handelte. Der Resistenztest beim Screening oder innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening musste den Nachweis ergeben haben, dass das Virusisolat des Patienten sensibel/empfindlich gegenüber mindestens einem der für die OBT gewählten Wirkstoffe war. Die Patienten mussten willens und in der Lage sein, sich mit mindestens einem der Wirkstoffe, gegen den ihr Virus sensibel/empfindlich war, als Teil der OBT behandeln zu lassen. Die im Rahmen der OBT verabreichten Medikamente wurden jeweils gemäß Fachinformation und Standardpraxis des Prüfzentrums verabreicht.
5	Ziele	**Primäres Ziel:** • Primäres Ziel dieser Studie war der Nachweis der antiviralen Aktivität von Ibalizumab an Tag 14 und in Woche 25 (ES). **Sekundäre Ziele:** • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ibalizumab bis Woche 25 (ES) • Beurteilung der mittleren Veränderung gegenüber Tag 7 (Baseline) bei der $CD4^+$-Zellzahl in Woche 25 (ES) • Charakterisierung der Veränderung bei HIV-1-Sensibilität/Empfindlichkeit im Zusammenhang mit Prüfplan-definiertem virologischem Versagen nach Verabreichung von Ibalizumab in Kombination mit OBT • Ggf. Bestimmung des Vorhandenseins und der Signifikanz von Antikörpern gegen Ibalizumab (Immunogenität von Ibalizumab) • Beurteilung der CD4-Rezeptordichte und -belegung • Bestimmung der Auswirkung von Ibalizumab auf die Lebensqualität (QoL) anhand Patienten-berichteter Behandlungsergebnisse (PRO)
6	Zielkriterien	**Primärer Endpunkt:** • Anteil der Patienten, die an Tag 14 eine Reduktion der Viruslast von $\geq 0{,}5\ \log_{10}$ gegenüber Tag 7 (Baseline) erreichen **Sekundäre Endpunkte:** • Anteil der Patienten, die in Woche 25 (ES) eine Reduktion der Viruslast von $\geq 0{,}5\ \log_{10}$ und $\geq 1{,}0\ \log_{10}$ gegenüber Baseline (Tag 7) erreichen • Anteil der Patienten mit HIV-1-Konzentration < 50 Kopien/ml und < 400 Kopien/ml in Woche 25 (ES)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Mittlere Veränderung gegenüber Tag 7 (Baseline) bei der Viruslast an Tag 14 und in Woche 25 (ES) • Mittlere Veränderung gegenüber Tag 7 (Baseline) bei der $CD4^+$-Zellzahl in Woche 25 (ES) • Veränderung der HIV-1-Sensibilität/Empfindlichkeit im Zusammenhang mit virologischem Versagen nach Verabreichung von Ibalizumab • FAHI-Fragebogen (Functional Assessment of HIV Infection) zur Erfassung der Lebensqualität der Patienten vor Verabreichung des Studienmedikaments und erneut in Woche 25/ES • Anzahl der Teilnehmer mit anormalem körperlichem Untersuchungsbefund im Zusammenhang mit Ibalizumab-Verabreichung • Anzahl der Teilnehmer mit anormalen Vitalzeichen im Zusammenhang mit Ibalizumab-Verabreichung • Anzahl der Teilnehmer mit anormalem EKG-Befund im Zusammenhang mit Ibalizumab-Verabreichung • Anzahl der Teilnehmer mit anormalen klinischen Laborparametern im Zusammenhang mit Ibalizumab-Verabreichung • Anzahl der Teilnehmer mit unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit Ibalizumab-Verabreichung • Anzahl der Teilnehmer mit AIDS-definierenden Ereignissen der „Klasse C“ des CDC-Klassifikationssystems im Zusammenhang mit Ibalizumab-Verabreichung • Gemessene Konzentration von Antikörpern gegen Ibalizumab in Blutproben der Teilnehmer **Pharmakodynamische / pharmakokinetische Endpunkte:** • Dichte von CD4-Rezeptoren auf $CD4^+$-T-Zellen • Belegung von CD4-Rezeptoren auf $CD4^+$-T-Zellen durch Ibalizumab • Spitzen- und Talkonzentration von Ibalizumab im Serum
7	Bestimmung der Fallzahl (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien)	In die Studie sollten insgesamt 30–50 Patienten eingeschlossen werden. Aus einer Fallzahl von 30–50 Patienten ergab sich: • 81 % Power • zum Nachweis einer Odds Ratio von 5,0 • mithilfe eines zweiseitigen McNemar-Tests • mit einem Signifikanzniveau von 0,05. Die Odds Ratio entsprach einer Differenz zwischen zwei gepaarten Anteilen von 0,400, die eingetreten wäre, wenn der Anteil der Patienten mit einer erreichten Viruslastreduktion von $\geq 0{,}5$ lg_{10} gegenüber Tag 0 an Tag 7 bei 0,10 und der Anteil der Patienten mit einer erreichten Viruslastreduktion von $\geq 0{,}5$ $\log_{10}$ gegenüber Tag 7 an Tag 14 bei 0,50 gelegen hätte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur Reduktion potenzieller Verzerrungen)	TMB-301 war eine einarmige, nicht-randomisierte Studie; alle Patienten erhielten Ibalizumab und OBT.
9	Verblindung	Für diese offene, nicht-randomisierte Studie war keine Verblindung erforderlich.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, Analysemethode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient. Jeder Patient wurde individuell untersucht und beurteilt.
11	Statistische Methoden	**Analysekollektive:** • Intention-to-Treat (ITT): Die Population war definiert als alle in die Studie eingeschlossenen Patienten. Die Patientendisposition basierte auf der ITT-Population. Die ITT-Population wurde für die primäre Analyse an Tag 14 und in Woche 25 (ES) herangezogen. Zur Imputation von virologischem Versagen in der ITT-Population wurde der Snapshot-Ansatz angewandt. Bei Patienten mit fehlenden Wirksamkeitsdaten an Tag 14 oder in Woche 25 (ES) wurde das entsprechende Ergebnis für alle dichotomen Wirksamkeitsvariablen als Versagen gewertet. Wenn bei einem Termin eine Viruslastmessung fehlte, wurde der entsprechende Wert durch die Viruslastmessung bei Baseline ersetzt. Außerdem wurden alle Termine nach einem bestätigten virologischen Versagen bis Woche 25 als Versagen fortgeschrieben, auch wenn der Patient die Studie vorzeitig abbrach. Diese Analysemethode wird als MEF („Missing equals Failure“) bezeichnet. Darüber hinaus wurde das Wirksamkeitsergebnis bei allen Patienten mit Umstellung der OBT-Medikamente zwischen Tag 14 und Woche 25 (ES) als Versagen festgesetzt, wenn ihre HIV-1-RNA zum festgelegten Termin bei ≥ 50 Kopien/ml lag. Eine Umstellung der OBT war definiert als jeglicher Ersatz oder Zusatz eines OBT-Medikaments, unabhängig von der Arzneimittelklasse, nicht aber als Herausnahme eines OBT-Medikaments. • Modifizierte ITT (mITT): Die Population war definiert als alle ITT-Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten. Die unterstützende Wirksamkeitsanalyse sollte an der mITT-Population vorgenommen werden und alle Daten umfassen, ohne Imputation von Werten bei fehlenden Daten. Da alle ITT-Patienten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten, ist die mITT-Population mit der ITT-Population identisch und es werden folglich nur die Ergebnisse für die ITT-Population im Bericht angegeben. • Sicherheitspopulation (SAF): Alle Patienten, die mindestens eine Teildosis des Studienmedikaments erhalten hatten, wurden in die Sicherheitspopulation einbezogen. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten hatten,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		analysiert. Die Sicherheitspopulation wurde in den Sicherheitsanalysen ausgewertet. • Prüfplan-korrekte (PC-) Population: Die PC-Population umfasste alle Patienten, für die an Tag 7, Tag 14 und zum Studienende (Woche 25) bzw. wann auch immer die Behandlung abgeschlossen wurde, lückenlose Viruslastmessungen vorlagen. Diese Population wurde dem Endpunkt primäre Analyse als unterstützende Wirksamkeitsanalyse zugeordnet. Da bei diesen Patienten keine Viruslastmessungen fehlten, waren Datenimputationen nicht erforderlich. • PK-/PD-Analysen: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Ibalizumab erhalten hatten und bei denen PK-/PD-Proben entnommen worden waren, wurden in die PK-/PD-Analysen einbezogen. **Hypothese:** Es wurden keine Hypothesen definiert, die statistisch getestet werden sollten. **Analyse des primären Endpunkts** Anteil der Patienten, die an Tag 14 eine Reduktion der Viruslast von $\geq 0{,}5\ \log_{10}$ gegenüber Tag 7 (Baseline) erreichten • Verwendeter Datensatz: ITT • Untersuchte Parameter: o Die Häufigkeit und der Anteil von Patienten wurden zusammen mit einem 95 %-CI zu jeder festgestellten Rate präsentiert. o Für einen gepaarten Vergleich zwischen dem Anteil der Patienten mit einer erreichten Viruslastreduktion von $\geq 0{,}5\ \lg_{10}$ gegenüber Tag 0 an Tag 7 (Baseline) und dem Anteil der Patienten mit einer erreichten Viruslastreduktion von $\geq 0{,}5\ \log_{10}$ gegenüber Tag 7 an Tag 14 wurde ein statistischer Test nach McNemar herangezogen. o Für die Wirksamkeitsanalyse wurde bei der Imputation eines virologischen Versagens, wenn vorhanden, der Snapshot-Ansatz angewandt. o Zusammenfassende Statistiken für die tatsächliche Veränderung und die Veränderung gegenüber Baseline bei der Viruslast wurden zu Tag 14 und zu jedem anderen Termin (Screening, Tag 0, Tag 7, Tag 21 sowie Woche 5, 9, 13, 17, 21 und 25 [ES]) präsentiert. o Die mittlere Veränderung der Viruslast von Tag 0 bis Tag 7 (Baseline) und die mittlere Veränderung der Viruslast von Tag 7 (Baseline) bis Tag 14 wurden mithilfe eines gepaarten t-Tests verglichen. **Analyse der sekundären Endpunkte:** HIV-1-RNA-Konzentration (Kopien/ml) • Verwendeter Datensatz: ITT

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Untersuchte Parameter: o Die Häufigkeit und der Anteil der Patienten, die eine HIV-1-RNA-Konzentration von < 50 Kopien/ml und < 400 Kopien/ml in Woche 25 (ES) erreichten, wurden zusammen mit den 95 %-CIs zu den festgestellten Raten präsentiert. o Entsprechend dem Snapshot-Ansatz wurde in dieser Tabelle auch der Grund für fehlende Ergebnisse zur Viruslast in Woche 25 (ES) angegeben. o Zusammenfassende Statistiken für die tatsächliche Veränderung und die Veränderung gegenüber Baseline bei der RNA-Konzentration wurden zu Woche 25 und zu jedem anderen Termin (Screening, Tag 0, Tag 7, Tag 21 sowie Woche 5, 9, 13, 17, 21 und 25 [ES]) präsentiert. Viruslast (log_{10} Kopien/ml) • Verwendeter Datensatz: PC und ITT • Untersuchte Parameter: o Wie in der primären Analyse wurde der Anteil der Patienten, die in Woche 25 (ES) eine Reduktion der Viruslast von ≥ 0,5 log_{10} und ≥ 1,0 log_{10} gegenüber Baseline (Tag 7) erreichten, untersucht. Die Häufigkeit und der Anteil der Patienten, die gegenüber Baseline (Tag 7) eine Reduktion der Viruslast von ≥ 1,0 log_{10} erreichten, wurde zusammen mit den 95 %-KIs präsentiert. o Entsprechend dem Snapshot-Ansatz wurde in dieser Tabelle auch der Grund für fehlende Ergebnisse zur Viruslast in Woche 25 (ES) angegeben. o Virologisches Versagen war definiert als zwei aufeinanderfolgende Viruslastmessungen mit einer Reduktion von < 0,5 log_{10} gegenüber der Baseline-Viruslast ab Tag 14. Entsprechend der Definition für die ITT-Population wurde das Ergebnis bei Patienten mit fehlenden Viruslastmessungen an Tag 14 oder in Woche 25 (ES) als Versagen festgesetzt. o Patienten mit virologischem Versagen wurden aufgelistet. Die Auflistung enthielt Angaben dazu, ob für den Patienten aufgrund der Imputation fehlender Daten ein Therapieversagen erfasst wurde. o Virusresistenztests nach dem Screening wurden nur bei Patienten mit virologischem Versagen durchgeführt. $CD4^+$-Zellzahl • Verwendeter Datensatz: ITT • Untersuchte Parameter: o Für die $CD4^+$-Zellzahl und die Veränderung gegenüber Tag 7 (Baseline) bei der $CD4^+$-Zellzahl wurden zu allen geplanten Terminen (Tag 14, Tag 21, Woche 5, 9, 13, 17, 21 und 25 [ES]) zusammenfassende Statistiken präsentiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Die $CD4^+$-Zellzahl für alle Patienten und zu allen ausgewerteten Terminen wurde außerdem in einer Datenauflistung dargestellt. Die Auflistung enthält eine Spalte mit Angaben dazu, ob der Patient die Definition von Toxizität erfüllt hatte (zwei aufeinanderfolgende Laborergebnisse im Abstand von mindestens 14 Tagen mit einer $CD4^+$-Zellzahl < 200 Zellen/mm^3, die außerdem eine Reduktion der Baseline-$CD4^+$-Zellzahl von 50 % darstellten). Virusresistenztest • Der Virusresistenztest wurde von Monogram Biosciences (South San Francisco, USA) durchgeführt, um die Empfindlichkeit gegenüber Ibalizumab sowie allen zugelassenen ARV-Wirkstoffen zu bestimmen. • Zur Messung der in-vitro-Sensibilität gegen Proteasehemmer (PI), Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI) und Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) sowie der genotypischen Veränderungen im Zusammenhang mit Resistenz gegenüber diesen Wirkstoffen wurde das PhenoSense GT-Assay verwendet. • Die in-vitro-Sensibilität gegen Integrasehemmer (INI) wurde mit dem PhenoSense Integrase-Asssay bestimmt und die genotypischen Veränderungen im Zusammenhang mit INI-Resistenz wurden mit dem GeneSeq Integrase-Assay identifiziert. • Zur phänotypischen Beurteilung des Co-Rezeptor-Tropismus und andererseits zur Bestimmung der potenziellen Empfindlichkeit gegenüber dem CCR5-Co-Rezeptor-Antagonisten Maraviroc wurde das Trofile-Assay herangezogen. Die phänotypische Sensibilität gegenüber den Entry-Inhibitoren Ibalizumab, Enfuvirtid und Maraviroc wurde mithilfe des PhenoSense HIV-Entry-Assays ermittelt. HIV-1-Sensibilität/Empfindlichkeit • Verwendeter Datensatz: ITT-MEF • Untersuchte Parameter: o Die Baseline-Viruslastmessungen wurden für fehlende Ergebnisse in Woche 24 bzw. nach bestätigtem virologischem Versagen fortgeschrieben. o Deskriptive statistische Maßzahlen (z. B. Mittelwert, SD, Median, Minimum, Maximum usw.) wurden analysiert, um die Ergebnisse zu beschreiben Sicherheitsendpunkte • Verwendeter Datensatz: Sicherheitspopulation • Kodierung: Alle UE wurden gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), Version 17.0, kodiert. Für alle tabellarischen Zusammenfassungen wurden bevorzugte Bezeichnungen (preferred terms, PT) verwendet. • Untersuchte Parameter:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Sicherheit und Verträglichkeit wurden sowohl nach klinischer Untersuchung als auch nach Labortests beurteilt. o Zusammenfassende Statistiken wurden angegeben für: UE; Hämatologie und Chemie; Vitalzeichen, Veränderungen gegenüber Baseline und klinisch signifikante Befunde; EKGs, Veränderungen gegenüber Screening und anormale Befunde; anormale Befunde der körperlichen Untersuchung. o Klinische Laborwerte außerhalb des Normbereichs wurden in den Datenauflistungen der Patienten gekennzeichnet. o Nicht-numerische Daten wurden in den Datenauflistungen der Patienten angegeben, aber nicht tabellarisch geordnet. o UE, die mit Anfangsdaten aufgezeichnet waren, deren Enddaten aber entweder fehlten oder überlappten, wurden als TAUE (therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse) eingestuft. o Die Gesamtinzidenz von TAUE wurde außerdem nach Systemorganklasse (SOC) sowie nach SOC und PT (bevorzugter Bezeichnung) zusammengefasst. o Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die ein Ereignis berichteten, sowie die Anzahl der von den Patienten berichteten Ereignisse wurden tabellarisch dargestellt. Die Inzidenz schwerwiegender TAUE und TAUE, die zum Studienabbruch führten, wurde auf gleiche Weise zusammengefasst. o Alle anderen UE wurden als Nicht-TAUE klassifiziert und nur in den Auflistungen angegeben. o Maße und Veränderungen ausgewählter Vital- und Laborparameter wurden zu ausgewählten Zeitpunkten kombiniert. Functional Assessment of HIV Infection (FAHI) • Verwendeter Datensatz: ITT und mITT • Untersuchte Parameter: o Mittlere Veränderung der FAHI-Beurteilung an Tag 0/Baseline und in Woche 25 (ES). o Zusammenfassende Statistiken für alle Patienten in der ITT- und mITT-Population wurden in Bezug auf FAHI und die Veränderung bei FAHI von Tag 0 bis Woche 25 (ES) jeweils für jede Subskala (körperliches Wohlbefinden [PWB], emotionales Wohlbefinden [EWB] usw.) präsentiert. **Zwischenanalyse:** Ein unabhängiger Überwachungsausschuss für Datensicherheit (DSMB) überprüfte den Verlauf der Studie und die anfallenden Daten, um während der laufenden Studie Hinweise auf Sicherheitsprobleme für Patienten zu erkennen. Der DSMB gab dem Sponsor oder dessen Beauftragtem nach

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		jeder Sitzung Empfehlungen zur Fortsetzung, Änderung oder Beendigung der Studie. • Zwischenanalysen zur Sicherheit wurden dem DSMB zur Überprüfung von Sicherheitsdaten vorgelegt. Nachdem 100 % der erwarteten Studienteilnehmer eingeschlossen waren und mindestens 15 Patienten sechs Dosen Ibalizumab erhalten hatten, wurde der DSMB einberufen. • Der Sicherheitsbericht bestand aus einer Statusaktualisierung der Studie, einer Zusammenfassung der Plasma-Viruslastwerte und der $CD4^+$-Zellzahlen, aller UE, anormaler Laborergebnisse und einer Auflistung kumulativer Daten zu allen UE mit Grad 3 oder höher. • Die UE wurden geprüft, um festzustellen, ob eins der Ereignisse möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit dem Studienmedikament zusammenhing. • Die Entscheidungen des DSMB wurden dem Sponsor mitgeteilt. • Aktualisierte Aufzeichnungen zu UE wurden in nachfolgende Berichte aufgenommen. Auf Anforderung des DSMB oder des Sponsors konnten bei Sicherheitsbedenken Ad-hoc-Meldungen erstellt werden. • Auf seiner Sitzung am 24. Mai 2016 empfahl der DSMB die Fortsetzung der Studie ohne Prüfplanänderung. **Subgruppenanalyse:** Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Wirksamkeitsendpunkte vorgenommen: • Anteil der Patienten, die an Tag 14 eine Reduktion der Viruslast von $\geq 0{,}5\ \log_{10}$ gegenüber Tag 7 (Baseline) erreichten o Geschlecht (männlich / weiblich) o Alter (< 50 / ≥ 50) o Ethnische Zugehörigkeit/Hautfarbe (weiß, asiatisch, sonstige) o Geografischer Standort (USA / Taiwan) o Begleitmedikation mit Fostemsavir (ja / nein) In dem Fall, dass 1) mindestens 10 Patienten an Tag 7 eine $CD4^+$-Zellzahl von < 200 Zellen/mm^3 hatten oder 2) mindestens 10 Patienten an Tag 7 eine Viruslast von > 100.000 Kopien/ml hatten, konnten einige der oben genannten Wirksamkeitsanalysen für jede dieser beiden Subgruppen wiederholt werden. Lag die Anzahl der Patienten in einer Subgruppe bei < 10, wurde für diese Subgruppe nur eine Auflistung der Wirksamkeitsparameter erstellt. Kein Patient erfüllte die oben genannten Kriterien, daher wurde diese zusätzliche Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Die Daten wurden mit dem SAS-System Version 9 (SAS Institute Inc., Cary, NC, SAS System) beschrieben und analysiert.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td>Ergebnisse</td><td></td></tr>
<tr><td>12</td><td>Patientenfluss (einschließlich Flussdiagramm zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td>Gescreente Patienten: 63
Eingeschlossene Patienten: 40
Anzahl der Patienten im Analysekollektiv:
ITT: 40
mITT: 40
Sicherheitspopulation: 40
PC: 26
Flussdiagramm: Abbildung</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td>Die Studie wurde vom 6. Juli 2015 (Datum des Studienbeginns) bis zum 20. Oktober 2016 (Datum der abschließenden Datenerhebung für das primäre Ergebnismaß) durchgeführt.</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Patienten-charakteristika zu Studienbeginn</td><td>
<table>
<tr><th>Statistische Größe</th><th>Alle Patienten
N = 40</th></tr>
<tr><td>Alter (Jahre)</td><td></td></tr>
<tr><td>Mittelwert (SD)</td><td>50,5 (10,99)</td></tr>
<tr><td>Median</td><td>53,0</td></tr>
<tr><td>Min-Max</td><td>23-65</td></tr>
<tr><td>Geschlecht, n (%)</td><td></td></tr>
<tr><td>Männlich</td><td>34 (85,0)</td></tr>
<tr><td>Weiblich</td><td>6 (15,0)</td></tr>
<tr><td>Hautfarbe</td><td></td></tr>
<tr><td>Schwarz/afroamerikanisch</td><td>13 (32,5)</td></tr>
<tr><td>Weiß</td><td>22 (55,0)</td></tr>
<tr><td>Asiatisch</td><td>4 (10,0)</td></tr>
<tr><td>Unbekannt</td><td>2 (5,0)</td></tr>
<tr><td>Ethnische Zugehörigkeit</td><td></td></tr>
<tr><td>Hispanisch oder lateinamerikanisch</td><td>11 (27,5)</td></tr>
<tr><td>Weder hispanisch noch lateinamerikanisch</td><td>27 (67,5)</td></tr>
<tr><td>Unbekannt</td><td>2 (5,0)</td></tr>
</table>
Quelle: Anhang 14.1, Tabelle 14.1.3
ITT = Intent-to-Treat; Max = höchstens; Min = mindestens; SD = Standardabweichung.
</td></tr>
<tr><td>15</td><td>Entsprechung/Äquivalenz zu Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle von Unterschieden zu Studienbeginn</td><td>Keine Daten verfügbar (einarmige Studie).</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Teilnehmer	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Ibalizumab erhalten hatten, wurden in die Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen einbezogen (n = 40).
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Dargestellt in Abschnitt 4.3.2.3.3.
18	Zusätzliche Analysen	Die Wirksamkeitsergebnisse wurden anhand der ITT-Population analysiert; eine zusätzliche Analyse der PC-Population wurde lediglich als unterstützende Analyse vorgenommen.
19	Unerwünschte Ereignisse	Dargestellt in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.
	Diskussion	
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Dargestellt in Abschnitt 4.3.2.3.3. Zurzeit verfügbare Therapieregime ermöglichen bei vielen Patienten mit HIV-1-Infektion zwar eine anhaltende Virussuppression, stark medikamentenresistente HIV-1-Infektionen bleiben aber für einige Patienten ein Problem und bergen das Risiko einer Übertragung multiresistenter HI-Viren, einschließlich Viren mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrasehemmer. Um Regime mit effektiver Suppression der Virusreplikation zusammenzustellen, bedarf es neuer Therapien mit verschiedenartigen Wirkmechanismen und nicht überlappenden Resistenzmustern. Mit der Kombination aus Ibalizumab und einer optimierten Basistherapie in dieser Studie konnte bei Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, die mehrere Therapien durchlaufen hatten, im Vergleich zu den Ausgangswerten die HIV-1-Viruslast signifikant reduziert und die CD4-Zellzahl erhöht werden.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Diese Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).
22	Bewertung der Evidenz	Zur Bewertung der Evidenz lagen keine Daten vor (einarmige Studie).

AIDS: Erworbenes Immundefektsyndrom; ART: Antiretrovirale Therapie; ARV: Antiretroviral; CCR5: C-C Chemokinrezeptor 5; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; KI: Konfidenzintervall; DAIDS: Division of AIDS; DSMB: Überwachungsausschuss für Datensicherheit; EKG: Elektrokardiogramm; EDC: Elektronische Datenerfassung; EI: Entry-Inhibitor; ES: Ende der Studie; EWB: Emotional Well-Being; FAHI: Functional Assessment of HIV Infection; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; HAART: Hochaktive antiretrovirale Therapie; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; ICF: Informed Consent Form (Einwilligungserklärung); ID: Identifikation; IgG4: Immunglobulin G4; INI: Integrasehemmer; ITT: Intention-to-Treat; ITT-MEF: Intention-to-Treat-Missing equals failure; i.v.: intravenös; MAK: monoklonaler Antikörper; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MEF: Missing Equals Failure; mITT: modifizierte Intent-to-Treat; ml: Milliliter; Mu5A8: murine Version von 5A8; n: Anzahl der Patienten; NNRTI: Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer; NRTI: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer; OBT: Optimierte Basistherapie; OR: Odds Ratio; OSS: Overall susceptibility score; PC: Prüfplan-korrekt; PD: Pharmakodynamik; PI: Proteasehemmer; PK: Pharmakokinetik; PRO: Patient-Reported Outcome; PT: Preferred Termin; PWB: Physical Well-Being; Q2W: alle 2 Wochen; QoL: Quality of Life, RNA: Ribonukleinsäure; SAF: Sicherheitspopulation; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; TAUE: Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); VF: Virologic Failure; vs.: versus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
a: gemäß TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flussdiagramm gemäß CONSORT[23] dar.

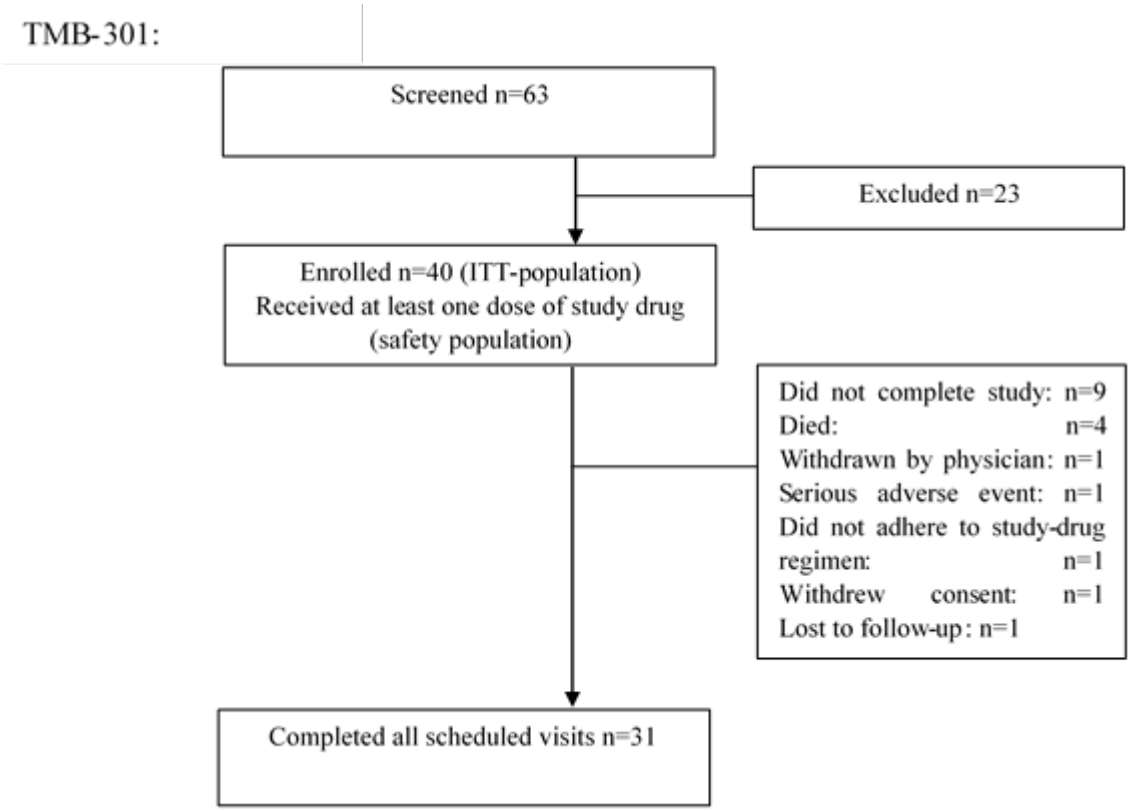


Abbildung 5: Flussdiagramm für Studie TMB-301

[23] Das Flussdiagramm wurde nach TREND 2004(Des Jarlais et al. (2004)) dargestellt.

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methoden für Studie TMB-311

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	Multizentrische Phase-3-Studie zum erweiterten Zugang mit Ibalizumab plus optimierter Basistherapie (OBT) bei vorbehandelten Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion (TMB-311) In dieser multizentrischen Phase-3-Studie zum erweiterten Zugang sollten die Sicherheit und Verträglichkeit von Ibalizumab bei vorbehandelten Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion bewertet werden. Geeignete Patienten wurden in eine von zwei Kohorten aufgenommen. Die Studie umfasste Patienten, die Ibalizumab im Rahmen früherer von TaiMed gesponserter Prüfungen (TMB-202 und TMB-301) oder von Prüfer-Studien an neuen Prüfpräparaten erhalten hatten (Kohorte 1), sowie vorbehandelte Patienten ohne frühere Ibalizumab-Exposition, deren Therapieregime versagte oder versagt hatte und die aktuell ohne Behandlung waren (Kohorte 2). Sponsor der Studie ist TaiMed Biologics, Inc.
2	Einleitung Hintergrund	Antiretrovirale Medikamente zur Behandlung des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) haben sich in den letzten Jahren rasant entwickelt. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit haben sich ebenso verbessert wie die Anwenderfreundlichkeit der Therapieregime. Der Prozentsatz der Patienten unter Behandlung, bei denen eine Virussuppression aufrechterhalten werden kann, nähert sich 75 %–80 %. Leider tragen einige Patienten HIV-Stämme, die gegenüber den derzeit verfügbaren Therapien resistent sind. Patienten mit multiresistentem HIV haben begrenzte oder gar keine Behandlungsoptionen. Laut HIV-Richtlinien des Gesundheitsministeriums in den USA (DHHS) wird diesen Patienten die Teilnahme an klinischen Prüfungen und Programmen zum erweiterten Zugang empfohlen. TaiMed Biologics hat Ibalizumab für die Behandlung von multiresistentem HIV entwickelt. Ibalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G4-Antikörper (MAK), der an ein Konformationsepitop auf der Domäne 2 im extrazellulären Abschnitt des CD4-Rezeptors (Cluster of Differentiation 4) bindet. Die Bindung von Ibalizumab reduziert die HIV-Replikation durch Hemmung des Viruseintritts in die $CD4^+$-T-Zellen. Mit diesem neuartigen Wirkmechanismus weist Ibalizumab keine bekannte Kreuzresistenz mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln auf. Für Ibalizumab in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln wurde in klinischen Prüfungen bei HIV-1-infizierten, vorbehandelten Patienten mit multiresistentem HIV die Sicherheit und anhaltende antivirale Aktivität nachgewiesen. Vor der Arzneimittelzulassung wurde Studie TMB-311 (eine Studie zum erweiterten Zugang) konzipiert, damit weiterhin teilnehmende Patienten, die Ibalizumab bereits in TaiMed-gesponserten Prüfungen erhalten hatten, oder Patienten, die Ibalizumab im Rahmen von Prüfer-gesponserten Studien an neuen Prüfpräparaten (Investigator-sponsored New Drug Applications, IND) erhalten hatten, sowie neuen geeigneten Patienten, die Ibalizumab zum ersten Mal erhielten, eine Ibalizumab-Behandlung zu ermöglichen. Als Studie TMB-311 eingeleitet wurde, hatte Ibalizumab von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) den Status eines Arzneimittels für seltene Krankheiten („Orphan Drug“) und den Status eines Durchbruchmedikaments („Breakthrough Drug“) verliehen bekommen. Da die klinische Prüfung und das Zulassungsverfahren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mehrere Jahre dauern könnten, war es für Patienten mit dringendem Therapiebedarf aber keine Option, auf die Zulassungserteilung für Ibalizumab zu warten. Die klinische Prüfung zum erweiterten Zugang wurde durchgeführt, um Patienten mit multiresistentem HIV und begrenzten oder gar keinen verfügbaren Behandlungsoptionen einen potenziell lebensrettenden Zugang zu ermöglichen. In Kohorte 1 wurden Patienten eingeschlossen, die Ibalizumab bereits in anderen TaiMed-gesponserten Prüfungen (Studien TMB-301 und TMB-202 sowie im Rahmen von Compassionate Use) erhalten hatten; in Kohorte 2 wurden neue Patienten ohne Ibalizumab-Vortherapie eingeschlossen. Ibalizumab als Injektionslösung zur intravenösen Anwendung wurde in den USA ab 6. März 2018 unter der Bezeichnung Trogarzo™ zugelassen und kommerziell vermarktet. Trogarzo™ ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-Infektionen von intensiv vorbehandelten Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion bei Versagen der aktuellen antiretroviralen Therapie indiziert.
	Methoden	
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Stichprobenverfahren, Rekrutierungsaufbau)	Bis zu ca. 100 Patienten sollten in diese Studie aufgenommen werden. Insgesamt wurden 79 Patienten eingeschlossen (41 in Kohorte 1 und 38 in Kohorte 2) und 58 Patienten analysiert (33 in Kohorte 1 und 25 in Kohorte 2). **Einschlusskriterien:** Kohorte 1: Patienten wurden in Kohorte 1 aufgenommen, wenn die beiden folgenden Kriterien erfüllt waren: 1) Aktuelle Behandlung mit Ibalizumab im Rahmen anderer TaiMed-gesponserter Studien oder Prüfer-Studien an neuen Prüfpräparaten und 2) Fähigkeit zum Verständnis und freiwillige Unterzeichnung der Patienteninformation und Einwilligungserklärung. Kohorte 2: Patienten wurden in Kohorte 2 aufgenommen, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt waren: • Alter mindestens 18 Jahre • Fähigkeit zum Verständnis und freiwillige Unterzeichnung der Patienteninformation und Einwilligungserklärung • Qualifizierter, unterzeichneter, schriftlicher Nachweis einer HIV-1-Infektion (z. B. Laborbericht); ansonsten wurde ein HIV-Antikörpertest durchgeführt • Fähigkeit und Bereitschaft zur Einhaltung aller Prüfplan-Anforderungen und Verfahren • HIV-1-Viruslast > 1000 Kopien/ml und nachgewiesene Resistenz gegenüber mindestens einem ARV-Medikament aus jeder der drei ARV-Klassen gemäß früherem Resistenztest (eine Resistenzprüfung wurde in der Studie aus Qualifizierungsgründen nicht bereitgestellt) • Mindestens 6 Monate ARV-Behandlung in der Vorgeschichte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Behandlung mit einem versagenden ARV-Regime ODER früheres Therapieversagen und aktuell ohne Behandlung • Vollständige Virussensibilität/-empfindlichkeit gegenüber mindestens einem ARV-Wirkstoff außer Ibalizumab gemäß früherem (innerhalb von 6 Monaten vor Screening durchgeführtem) Resistenztest sowie Bereitschaft und Fähigkeit zur Behandlung mit mindestens einem Wirkstoff, gegen den das Virusisolat des Patienten gemäß Resistenztest bei Screening vollständig sensibel/empfindlich war, als Komponente der OBT • Bereitschaft zur Verwendung einer wirksamen Verhütungsmethode während der Studie und für mindestens 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments bei sexuell aktiven Teilnehmern. **Ausschlusskriterien:** Kohorte 1: Für Patienten, die die Einschlusskriterien für Kohorte 1 erfüllten, waren keine Ausschlusskriterien vorgegeben. Kohorte 2: Für Kohorte 2 waren Patienten, die eine der folgenden Krankheiten hatten oder eins der folgenden Merkmale erfüllten, von der Studie ausgeschlossen: • Eignung für die Teilnahme an anderen von TaiMed Biologics gesponserten klinischen Prüfungen zu Ibalizumab • Jegliche wesentliche Erkrankungen (außer HIV-1-Infektion) oder klinisch signifikante Befunde aus dem Screening, der Anamnese und/oder körperlichen Untersuchung, einschließlich psychiatrischer Krankheiten oder Verhaltensstörungen, die nach Einschätzung des Prüfers eine Teilnahme an der Studie ausschlossen • Jegliche wesentliche Akuterkrankung innerhalb 1 Woche vor der ersten Verabreichung des Prüfpräparats in dieser Studie • Jegliche aktive Infektion sekundär zu HIV, die eine Akuttherapie erforderte; Patienten, die eine Erhaltungstherapie benötigten (d. h. Sekundärprophylaxe opportunistischer Infektionen), waren jedoch für die Studie geeignet. • Jegliche immunmodulatorische Therapie (einschließlich Interferon), systemische Steroide oder systemische Chemotherapien innerhalb 4 Wochen vor Tag 0 • Jegliche Vorbehandlung mit Ibalizumab (früher TNX-355 und Hu5A8) • Jegliche Impfung innerhalb von 7 Tagen vor Tag 0 • Alle Patientinnen, die schwanger waren, eine Schwangerschaft planten oder aktuell stillten • Jeglicher aktuelle Konsum von Alkohol oder illegalen Drogen, der nach Einschätzung des Prüfers die Einhaltung des Dosisplans und der vom Prüfplan vorgegebenen Bewertungen einschränkte • Jegliche frühere klinisch signifikante Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Bestandteilen der Ibalizumab-Formulierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Jegliche Strahlentherapie in den 28 Tagen vor der ersten Verabreichung des Prüfpräparats in dieser Studie • Jegliche klinisch signifikante Laborauffälligkeit Grad 3 oder 4 gemäß DAIDS-Bewertungsskala außer den folgenden asymptomatischen Ereignissen des Grads 3: - Triglyzerid-Erhöhung - Gesamtcholesterin-Erhöhung **Rekrutierungsaufbau** Insgesamt wurden in Studie TMB-311 79 Patienten aufgenommen und behandelt, darunter 41 Patienten in Kohorte 1 (27 Patienten aus Studie TMB-301, 12 Patienten aus Studie TMB-202 und 2 Compassionate-Use-Patienten) und 38 Patienten in Kohorte 2. Von diesen Teilnehmern erhielten 34 Patienten in Kohorte 1 (darunter die 2 Compassionate-Use-Patienten) und 38 Patienten in Kohorte 2 Ibalizumab 800 mg Q2W und 7 Patienten in Kohorte 1 erhielten 2000 mg Q4W. **Dauer der Studie** • Datum des Studienbeginns: 22. Januar 2016 • Datum des Studienabschlusses: 24. Oktober 2018
4	Intervention	**Ibalizumab** Kohorte 1: Ibalizumab wurde generell als i.v.-Infusion in die Vena cephalica des rechten oder linken Arms verabreicht. Patienten, die aus Studie TMB-301 übernommen wurden, erhielten Ibalizumab weiterhin in der zuvor zugewiesenen Dosierung von 800 mg Q2W. Zuvor in Studie TMB-202 behandelte Patienten oder Compassionate-Use-Patienten erhielten Ibalizumab weiterhin in der zuvor zugewiesenen Dosierung von entweder 800 mg Q2W oder 2000 mg Q4W. Kohorte 2: Ibalizumab wurde als i.v.-Infusion in die Vena cephalica des rechten oder linken Arms mit einer Dosis von 2000 mg einmalig (Tag 0/Baseline) und 2 Wochen später (Tag 14) für den Rest der Studie mit Dosen von 800 mg Q2W verabreicht. Bei Patienten, die in Kohorte 2 mit Ibalizumab begannen, dauerte die Infusion während der ersten zwei Verabreichungen des Studienmedikaments mindestens 30 Minuten. Wenn nach zwei Verabreichungen keine infusionsbedingten UE auftraten, konnte die Infusionsdauer auf bis mindestens 15 Minuten verkürzt werden. Alle Patienten in Kohorte 2 wurden mindestens bei den ersten zwei Verabreichungen (Tag 0/Baseline und Tag 14) 1 Stunde nach Abschluss der Verabreichung des Studienmedikaments beobachtet. Wenn bei einem Patienten während der ersten zwei Infusionen keine UE im Zusammenhang mit der Infusion auftraten (lokal oder systemisch), wurde anschließend die Beobachtungszeit nach der Infusion auf 15 Minuten reduziert. Formulierung und Verpackung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Das Studienmedikament wurde als parenterale Formulierung zum einmaligen Gebrauch in 2-ml-Klarglassfläschchen mit entweder 1,2 ml Injektionsvolumen und 180 mg Ibalizumab pro Durchstechflasche oder 1,33 ml Injektionsvolumen und 200 mg Ibalizumab pro Durchstechflasche ausgegeben. Alle in dieser Studie verwendeten Ibalizumab-Produkte wiesen eine Konzentration von 150 mg/ml auf. Für Patienten, die Ibalizumab im Rahmen von Prüfer-Studien an neuen Prüfpräparaten erhielten (Kohorte 1), wurden Ibalizumab-Durchstechflaschen mit 1,2 ml Injektionsvolumen und 180 mg Ibalizumab pro Durchstechflasche bereitgestellt. Während ihrer Teilnahme an der Studie erhielten diese Patienten Ibalizumab weiterhin in dieser Zusammensetzung, bis dieser Produktvorrat (Chargennummer 201403001) aufgebraucht war. Daraufhin wurden die Patienten auf das Produkt (Chargennummer 201509019) mit 1,33 ml Injektionsvolumen und 200 mg Ibalizumab pro Durchstechflasche umgestellt. Patienten, die Ibalizumab in Studie TMB-301 erhielten und in Kohorte 1 dieser Studie übernommen wurden, erhielten nur Durchstechflaschen mit 1,33 ml Injektionsvolumen und 200 mg Ibalizumab pro Durchstechflasche. Während dieser Studie wurden alle Medikamentenvorräte eindeutig gekennzeichnet und nach Zusammensetzung getrennt, um Verwechslungen zu vermeiden. Weitere Einzelheiten sind im Prüfplan (Anhang 16.1.1) nachzulesen. Die während dieser Studie verwendeten Chargennummern sind 201509019, 201505012 und 201403001. **Optimierte Basistherapie (OBT)** Zusätzlich zum Studienmedikament erhielten alle Patienten außerdem eine OBT, wobei es sich um eine Standardtherapie nach Wahl des Prüfers auf Basis der Therapiegeschichte und der Ergebnisse von Virusresistenztests handelte, die innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening durchgeführt wurden. Bei in Kohorte 2 aufgenommenen Patienten musste ein innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening durchgeführter Resistenztest den Nachweis ergeben haben, dass das Virusisolat des Patienten sensibel/empfindlich gegenüber mindestens einem der für die OBT gewählten Wirkstoffe war. Die Patienten mussten willens und in der Lage sein, sich mit mindestens einem der Wirkstoffe, gegen den ihr Virus sensibel/empfindlich war, als Teil der OBT behandeln zu lassen. In Kohorte 2 wurde die gewählte OBT am gleichen Tag verabreicht, an dem die Ibalizumab-Behandlung begann (Tag 0). Bei Patienten, die zuvor in Studie TMB-301 eingeschlossen waren, wurde die OBT an Tag 14 nach einer Einführungsphase mit einer Ibalizumab-Monotherapie von Tag 7–14 in der ursprünglichen Studie verabreicht.
5	Ziele	**Primäre Ziele:** Kohorte 1: • Fortgesetzte Verabreichung von Ibalizumab an Patienten, die aktuell im Rahmen von Prüfer-gesponserten Studien an neuen Prüfpräparaten oder TaiMed-gesponserten Studien mit Ibalizumab behandelt werden • Nachweis der Sicherheit und Verträglichkeit von Ibalizumab bei HIV-positiven Patienten mit multiresistenter HIV-Infektion

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kohorte 2: • Zugang zu Ibalizumab für in Frage kommende Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, deren Behandlungsoptionen begrenzt waren und die nicht mit Ibalizumab vorbehandelt waren • Nachweis der Sicherheit und Verträglichkeit von Ibalizumab bei HIV-positiven Patienten mit multiresistenter HIV-Infektion **Sekundäre Ziele:** • Nachweis der antiviralen Aktivität von Ibalizumab bei HIV-positiven Patienten mit multiresistenter HIV-Infektion • Charakterisierung der Veränderung bei HIV-1-Sensibilität/Empfindlichkeit im Zusammenhang mit Prüfplan-definiertem virologischem Versagen nach Verabreichung von Ibalizumab in Kombination mit optimierter Basistherapie (OBT) • Ggf. Bestimmung des Vorhandenseins und der Signifikanz von Antikörpern gegen Ibalizumab nach Ibalizumab-Verabreichung (Immunogenität von Ibalizumab)
6	Zielkriterien	**Primärer Endpunkt:** • Sicherheit und Verträglichkeit von Ibalizumab + OBT anhand des Auftretens von unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen - Sicherheit und Verträglichkeit von Ibalizumab in Kombination mit optimierter Basistherapie anhand des Auftretens von unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen • Wirksamkeit von Ibalizumab + OBT gemäß Veränderung der Viruslast in log_{10} gegenüber Baseline (nur Kohorte 2) - Anteil der Patienten in Kohorte 2, die an Tag 7 der Studie eine Reduktion der Viruslast von mindestens 0,5 log_{10} gegenüber Baseline erreichten - Dieser Endpunkt wurde für alle Patienten in Kohorte 2 dargestellt sowie stratifiziert nach: - Geschlecht (männlich / weiblich) - Alter (< 50 / ≥ 50) - Ethnische Zugehörigkeit/Hautfarbe (weiß, asiatisch, sonstige) Die Wirksamkeit wurde bei Patienten, die Ibalizumab zuvor in den Studien TMB-301 und TMB-202 erhalten hatten (Kohorte 1), formal analysiert und ist in dem entsprechenden Bericht zur klinischen Studie (CSR) angegeben. Für die fehlenden Daten zum primären Endpunkt wurde in diesen früheren Berichten ein MEF-Ansatz verwendet. **Sekundäre Endpunkte:** Im Prüfplan für Studie TMB-311 war zwar angegeben, dass die sekundären Wirksamkeitsendpunkte nur für Patienten in Kohorte 2 untersucht werden, der Vollständigkeit halber wurden aber alle sekundären Wirksamkeitsendpunkte für alle Patienten in allen Kohorten bei den entsprechenden Terminen wie folgt beurteilt (Beschreibung in den folgenden Abschnitten):

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		- HIV-1-RNA-Konzentration (Kopien/ml)
		  - Wirksamkeit von Ibalizumab + OBT gemäß Suppression der Viruslast auf < 50 Kopien (nur Kohorte 2)
		  - Wirksamkeit von Ibalizumab + OBT gemäß Suppression der Viruslast auf < 400 Kopien (nur Kohorte 2)
		- Viruslast (log_{10} Kopien/ml)
		  - Wirksamkeit von Ibalizumab + OBT gemäß mittlerer Veränderung der Viruslast gegenüber Baseline (nur Kohorte 2)
		  - Wirksamkeit von Ibalizumab + OBT gemäß Abnahme der Viruslast um 0,5 log_{10} gegenüber Baseline (nur Kohorte 2)
		  - Wirksamkeit von Ibalizumab + OBT gemäß Abnahme der Viruslast um 1,0 log_{10} gegenüber Baseline (nur Kohorte 2)
		- Virologisches Ergebnis nach Snapshot-Ansatz
		- Andere virologische Ergebnisse, kategorisiert als:
		  - Nicht erreichtes/aufrechterhaltenes Ansprechen
		  - Rebound
		  - Durchbruch
		  - Suboptimales Ansprechen
		  - Virussuppression
		  - Anzahl der $CD4^+$-T-Zellen
		
		Explorative Endpunkte
		• Virusresistenz
		• Immunogenität

7	Bestimmung der Fallzahl (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien)	Erwartet wurde die Aufnahme von ca. 100 Patienten aus ca. 50 Prüfzentren in Nordamerika; die Anzahl teilnehmender Patienten und Prüfzentren war aber nicht begrenzt und konnte 100 Patienten überschreiten.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur Reduktion potenzieller Verzerrungen)	TMB-311 war eine nicht-randomisierte Studie; alle Patienten erhielten Ibalizumab und OBT.
9	Verblindung	Für diese offene, nicht-randomisierte Studie war keine Verblindung erforderlich.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, Analysemethode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient. Jeder Patient wurde individuell untersucht und beurteilt.
11	Statistische Methoden	**Analysekollektive:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Intent-to-Treat (ITT): alle Patienten, die in Studie TMB-311 eingeschlossen waren. Die ITT-Analysepopulation wurde für die Patientendisposition, demografische und physische Charakteristika sowie für Wirksamkeitsanalysen herangezogen. Falls ITT-Patienten nicht mindestens eine volle Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten, wurde eine unterstützende Wirksamkeitsanalyse anhand einer modifizierten ITT-Analysepopulation vorgenommen. • Sicherheitspopulation (SAF): Alle Patienten, die mindestens eine Teildosis des Studienmedikaments erhalten hatten, wurden in die SAF-Population einbezogen. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten hatten, analysiert. Die SAF-Population wurde in den Sicherheitsanalysen ausgewertet. **Hypothese:** • Für die Studie war keine formale Hypothesenprüfung geplant. **Analyse des primären Endpunkts** Anteil der Patienten, die an Tag 7 unter Behandlung mit dem Studienmedikament und OBT eine Reduktion der Viruslast von $\geq 0{,}5$ $\log_{10}$ gegenüber Baseline erreichten • Verwendeter Datensatz: ITT • Untersuchte Parameter: o Ein 95 %-KI zur festgestellten Rate wurde ebenfalls präsentiert. o Dieser Endpunkt wurde für alle Patienten in Kohorte 2 dargestellt sowie stratifiziert nach: ▪ Geschlecht (männlich / weiblich) ▪ Alter (< 50 / ≥ 50) ▪ Ethnische Zugehörigkeit/Hautfarbe (weiß, asiatisch, sonstige) o Die Wirksamkeit wurde bei Patienten, die Ibalizumab zuvor in den Studien TMB-301 und TMB-202 erhalten hatten (Kohorte 1), formal analysiert und ist in dem entsprechenden Bericht zur klinischen Studie (CSR) angegeben. o Für die fehlenden Daten zum primären Endpunkt wurde in diesen früheren Berichten ein MEF-Ansatz verwendet. **Analyse der sekundären Endpunkte:** HIV-1-RNA-Konzentration (Kopien/ml) • Verwendeter Datensatz: ITT • Untersuchte Parameter: o Die Häufigkeit und der Anteil der Patienten, die eine HIV-1-RNA-Konzentration von < 50 Kopien/ml und < 400 Kopien/ml erreichten, wurden zusammen mit einem 95 %-KI zur festgestellten Rate bei allen Schlüsselterminen (d. h. Tag 7 [nur Kohorte 2] und Woche 24, 48, 72, 96, 120 und 144 [Ende der Studie, ES]) präsentiert, wenn eine Beurteilung erfolgte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Zusammenfassende Statistiken zur tatsächlichen Veränderung und Veränderung gegenüber Baseline bei der RNA-Konzentration wurden ebenfalls für alle Termine präsentiert, wenn eine Beurteilung erfolgte. o Darüber hinaus wurden die folgenden grafischen Darstellungen präsentiert: ▪ Anteil der Patienten, die bei allen angesetzten Terminen eine RNA-Konzentration von < 50 Kopien/ml erreichten ▪ Anteil der Patienten, die bei jedem Studientermin eine RNA-Konzentration von < 400 Kopien/ml erreichten ▪ Mittelwert der RNA-Konzentration (± Standardfehler [SF]) in Kopien/ml bei allen angesetzten Terminen ▪ Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (± SF) bei RNA-Konzentration in Kopien/ml bei allen angesetzten Terminen Viruslast (log_{10} Kopien/ml) • Verwendeter Datensatz: ITT • Untersuchte Parameter: o Die Häufigkeit und der Anteil der Patienten, die eine Reduktion der Viruslast von ≥ 0,5 log_{10} und ≥ 1,0 log_{10} gegenüber Baseline erreichten, wurde (zusammen mit dem 95 %-KI) bei allen Terminen präsentiert (d. h. Tag 7 [nur Kohorte 2] und Woche 24, 48, 72, 96, 120 und 144 [ES]), wenn eine Beurteilung erfolgte. o Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline bei allen Zeitpunkten mit Beurteilung wurde ebenfalls präsentiert. o Außerdem wurde der Anteil der Patienten, die bei allen angesetzten Terminen eine Reduktion der Viruslast von ≥ 0,5 log_{10} und ≥ 1,0 log_{10} gegenüber Baseline erreichten, grafisch dargestellt. o Weitere Tabellen wurden erstellt, in denen die Daten nach Begleitmedikation mit einem Prüfpräparat (Fostemsavir [BMS-068], Cabotegravir oder PRO140) und Patienten, die kein Prüfpräparat erhielten, stratifiziert wurden. Virologisches Ergebnis • Verwendeter Datensatz: ITT • Untersuchte Parameter: o Eine Tabelle mit einer Zusammenfassung des virologischen Ergebnisses bei jedem Schlüsseltermin nach Woche 12 (Woche 24, 48, 72, 96, 120 und 144 [ES]) wurde gemäß Snapshot-Ansatz und unter Verwendung folgender Standardkategorien erstellt: ▪ 1 = Virologischer Erfolg (≥ 0,5 log_{10} Abnahme der Viruslast gegenüber Baseline)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ 2a = (< 0,5 log_{10} Kopien/ml Reduktion der Viruslast gegenüber Baseline) ▪ 2b = Abbruch des Wirksamkeitsabschnitts der Studie aufgrund von virologischem Versagen (Sicherheitsabschnitt konnte fortgesetzt werden) ▪ 2c = Abbruch aus anderen Gründen und Abnahme der Viruslast gegenüber Baseline lag zum Zeitpunkt des Abbruchs bei < 0,5 log_{10} Kopien/ml ▪ 2d = OBT-Umstellung ▪ 3a = Abbruch wegen UE oder Tod ▪ 3b = Abbruch aus anderen Gründen und Abnahme der Viruslast gegenüber Baseline lag zum Zeitpunkt des Abbruchs bei ≥ 0,5 log_{10} Kopien/ml ▪ 3c = Fehlende Daten im Zeitfenster aber in der Studie o Sonstige virologische Ergebnisse waren wie folgt definiert: ▪ Nicht erreichtes/aufrechterhaltenes Ansprechen: Patient erreichte bis Woche 12 unter dem Studienmedikament keinen Rückgang von ≥ 0,5 log_{10} gegenüber Baseline ODER Patient hatte vor Woche 12 einen Rückgang von 0,5 log_{10} gegenüber Baseline, konnte den Rückgang von 0,5 log_{10} gegenüber Baseline aber nicht aufrechterhalten und wies nach Erreichen des Rückgangs von ≥ 0,5 log_{10} gegenüber Baseline bei zwei aufeinanderfolgenden angesetzten Wirksamkeitsanalysen keine Erhöhung von ≥ 1 log_{10} vom Tiefstwert auf ▪ Rebound: Patient erreichte bis Woche 12 einen Rückgang von 0,5 log_{10} gegenüber Baseline, die Viruslast blieb aber bei ≥ 50 Kopien (nicht supprimiert), gefolgt von einer Erhöhung von ≥ 1 log_{10} vom Tiefstwert bei zwei aufeinanderfolgenden angesetzten Terminen zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Erreichen des Rückgangs von ≥ 0,5 log_{10} gegenüber Baseline ▪ Durchbruch: Patient hatte zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Tag 7 eine supprimierte Viruslast (< 50 Kopien) und anschließend bei zwei aufeinanderfolgenden angesetzten Wirksamkeitsanalysen ≥ 200 Kopien ▪ Suboptimales Ansprechen: Patient hatte einen Rückgang von ≥ 0,5 log_{10}, wies aber zu keinem Zeitpunkt nach Tag 7 eine supprimierte Viruslast (< 50 Kopien) auf und hatte bei keiner von zwei aufeinanderfolgenden angesetzten Wirksamkeitsanalysen nach Erreichen des Rückgangs von ≥ 0,5 log_{10} gegenüber Baseline eine Erhöhung von ≥ 1 log_{10} vom Tiefstwert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ Virussuppression: Patient hatte einen Rückgang von ≥ 0,5 log_{10}, wies zu jedem Zeitpunkt nach Tag 7 eine supprimierte Viruslast (< 50 Kopien) auf und hatte bei keiner von zwei aufeinanderfolgenden angesetzten Wirksamkeitsanalysen nach Erreichen des Rückgangs von ≥ 0,5 log_{10} gegenüber Baseline eine Erhöhung von ≥ 1 log_{10} vom Tiefstwert o Es wurde außerdem eine Auflistung erstellt, in der das virologische Ergebnis für jeden Patienten angegeben war. Anzahl der $CD4^+$-T-Zellen • Verwendeter Datensatz: ITT • Untersuchte Parameter: o Zusammenfassende Statistiken wurden für die Anzahl der $CD4^+$-T-Zellen (Zellen/mm^3) und Veränderungen der Anzahl der $CD4^+$-T-Zellen bei jedem angesetzten Termin präsentiert. Darüber hinaus wurden die mittlere Anzahl der $CD4^+$-T-Zellen (±SF) (Zellen/mm^3) und die mittlere Veränderung gegenüber Baseline (±SF) bei der Anzahl der $CD4^+$-T-Zellen (Zellen/mm^3) bei allen angesetzten Terminen präsentiert. o Die Anzahl der $CD4^+$-T-Zellen für alle Patienten und zu allen ausgewerteten Terminen wurde außerdem in einer Datenauflistung dargestellt. Die Auflistung enthielt eine Spalte mit Angaben dazu, ob der Patient die Definition von Toxizität erfüllt hatte (zwei aufeinanderfolgende Laborergebnisse im Abstand von mindestens 14 Tagen mit einer Anzahl der $CD4^+$-T-Zellen unter 200 Zellen/mm^3, die außerdem eine Reduktion der Anzahl der $CD4^+$-T-Zellen bei Baseline von 50 % darstellte). Sicherheitsendpunkte • Verwendeter Datensatz: SAF • Kodierung: Alle UE wurden gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), Version 17.0, kodiert. Für alle tabellarischen Zusammenfassungen wurden bevorzugte Bezeichnungen (preferred terms, PT) verwendet. Die einzige Ausnahme war die Zusammenfassung aller Hautausschläge in eine Kategorie „HAUTAUSSCHLÄGE“. • Sicherheit und Verträglichkeit wurden sowohl nach klinischer Untersuchung als auch nach Labortests beurteilt. Zusammenfassende Statistiken wurden nach UE, Hämatologie und Chemie, Vitalzeichen (einschließlich Veränderungen gegenüber Baseline und klinisch signifikanter Befunde) sowie anormalen Ergebnissen körperlicher Untersuchungen in der SAF-Population präsentiert. Klinische Laborwerte außerhalb des Normbereichs wurden in den Datenauflistungen der Patienten gekennzeichnet. Nicht-numerische Daten wurden in den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Datenauflistungen der Patienten angegeben, aber nicht tabellarisch geordnet. • Untersuchte Parameter: o Ein therapieassoziiertes UE (TAUE) war definiert als jegliches Ereignis, das vor Exposition gegenüber dem Studienmedikament nicht vorhanden war, oder jegliches Ereignis, das sich nach Exposition gegenüber dem Studienmedikament entweder nach Intensität oder Häufigkeit verschlechterte. o UE mit fehlenden Anfangsdaten, deren Enddaten aber entweder mit der Behandlungsphase überlappten oder fehlten, wurden als TAUE eingestuft. o Ein TAUE mit fehlendem Schweregrad oder Zusammenhang wurde als schwerwiegend bzw. in Zusammenhang stehend eingestuft. o Die Gesamtinzidenz der TAUE wurde für alle Patienten in der SAF-Population zusammengefasst. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit den folgenden Merkmalen wurden tabellarisch dargestellt: ▪ TAUE ▪ Schwerwiegende TAUE ▪ TAUE, die zum Abbruch führten ▪ TAUE mit Todesfolge ▪ TAUE im Zusammenhang mit dem Studienmedikament (definitiv, wahrscheinlich oder möglicherweise) ▪ Schwere TAUE ▪ TAUE der Klasse C des Klassifikationssystems für HIV-Infektionen der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) o Die Gesamtinzidenz von TAUE wurde außerdem nach Systemorganklasse (SOC) sowie nach SOC und PT (bevorzugter Bezeichnung) zusammengefasst. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die ein Ereignis berichteten, sowie die Anzahl der von den Patienten berichteten Ereignisse wurden tabellarisch dargestellt. Die Inzidenz (eventueller) schwerwiegender TAUE und TAUE, die zum Studienabbruch führten, wurde auf gleiche Weise zusammengefasst. Wenn das gleiche TAUE innerhalb einer SOC oder eines PT bei einem Patienten mehrmals auftrat, wurde nur das erste Auftreten gezählt. o Die Inzidenz der TAUE nach Schweregrad (leicht, mäßig schwer, schwer oder potenziell lebensbedrohlich) sowie nach Zusammenhang mit der Studienbehandlung (ohne Zusammenhang, möglicherweise im Zusammenhang, wahrscheinlich im Zusammenhang und definitiv im Zusammenhang) und die Inzidenz von SUE nach Zusammenhang mit der Studienbehandlung wurden ebenfalls zusammengefasst. o Alle anderen UE wurden als Nicht-TAUE klassifiziert und nur in den Auflistungen angegeben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Schwerwiegende TAUE, TAUE, die zum Studienabbruch führten, und TAUE mit Todesfolge wurden in gesonderten Auflistungen präsentiert. o Weitere Tabellen wurden erstellt, in denen die Daten nach Begleitmedikation mit einem Prüfpräparat (Fostemsavir, Cabotegravir oder PRO140) und denjenigen Patienten, die kein Prüfpräparat erhielten, stratifiziert wurden. Klinische Laborparameter • Verwendeter Datensatz: SAF • Untersuchte Parameter: o Zusammenfassende Statistiken wurden für Laborwerte (Hämatologie und Chemie) für alle Patienten in der SAF-Population präsentiert. Die folgenden Analyte wurden tabellarisch dargestellt/aufgelistet: ▪ Hämatologie: Leukozytenzahl mit Differentialblutbild, Hämoglobin, Hämatokrit und Thrombozyten ▪ Serumchemieprofil: Albumin, Alkalische Phosphatase, Alanin-Aminotransferase (ALT), Amylase, Aspartat-Aminotransferase (AST), Blut-Harnstoffstickstoff, Calcium, Chlorid, Creatinphosphokinase, Creatinin, direktes Bilirubin, Gamma-Glutamyltransferase, Gesamtbilirubin, Gesamtprotein, Glucose, Harnsäure, Kalium, Laktatdehydrogenase, Lipase, Lipidprofil (Gesamtcholesterin, High-Density Lipoprotein, Low-Density Lipoprotein und Triglyzeride), Magnesium, Natrium und Phosphor. Außerdem wurde die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) unter Verwendung folgender Formel präsentiert: $eGFR = 1,86 \times [Creatinin/88,4]^{-1.154} \times [Alter]^{-0.203} \times [0,742 \text{ bei Frauen}] \times [1,210 \text{ bei Schwarzen}]$. o Die Ergebnisse der Urinanalyse wurde in einer Datenauflistung dargestellt und umfassten nur die Ergebnisse mikroskopischer Untersuchungen. Daten zu Schwangerschaftstests, Untersuchungen des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH), Hepatitis-Serologie, C-reaktivem Protein und Virusresistenztests wurden nur in einer Datenauflistung präsentiert. o Die Normalbereiche für Laborparameter wurden durch das Labor, das die Untersuchungen durchgeführt hatte, bereitgestellt. Alle Normalbereiche wurden standardisiert und die Ergebnisse in Standardeinheiten angegeben. Die Tabellen beinhalteten zusammenfassende Statistiken der Baseline-Untersuchungen und der Veränderungen von Baseline bis zu jedem anschließenden Messzeitpunkt. Eine Auflistung der Patienten mit anormalen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Laborergebnissen (d. h. außerhalb des Normbereichs) wurde ebenfalls dargestellt. o Das Kriterium „potenziell klinisch signifikant“ (potentially clinically significant, PCS) wurde wie klinisch angezeigt auf Laborparameter angewandt und wie oben beschrieben zusammengefasst. PCS war als Laborwert unter oder über der Normbereichsgrenze des Labors definiert. Vitalzeichen und Ergebnisse körperlicher Untersuchungen • Verwendeter Datensatz: SAF • Untersuchte Parameter: o Zusammenfassende Statistiken für Vitalzeichen und Körpergewicht wurden für alle Patienten in der SAF-Population und für alle angesetzten Termine präsentiert. Tatsächliche Veränderungen und Veränderungen gegenüber Baseline wurden für alle Termine, an denen sie erfasst wurden, zusammengefasst. o Befunde der körperlichen Untersuchung bei jedem angesetzten Termin wurden für alle Patienten in der SAF-Population zusammengefasst. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit anormalen Befunden wurden nach Organsystem tabellarisch dargestellt. o Vitalzeichen und Daten zu körperlichen Untersuchungen wurden außerdem nach Patienten in einer Auflistung präsentiert. **Zwischenanalyse:** Eine Zwischenanalyse war nicht vorgesehen. Studie TMB-311 war primär als Studie zum erweiterten Zugang konzipiert, um eine lückenlose Behandlung mit dem Studienmedikament bis zu 144 Wochen für Patienten in drei Gruppen zu ermöglichen: 1) Patienten aus früheren klinischen Prüfungen zu Ibalizumab (Studien TMB-202 und TMB-301), 2) einige Compassionate-Use-Patienten und 3) neue Patienten mit wenigen Behandlungsoptionen, denen Ibalizumab nutzen könnte. Die Patienten in Gruppe 1 und 2 wurden Kohorte 1 zugewiesen; die Patienten in Gruppe 3 wurden Kohorte 2 zugewiesen. **Subgruppenanalyse:** Subgruppenanalysen wurden durchgeführt anhand • Geschlecht, • Alter, • Hautfarbe/ethnischer Zugehörigkeit und • Begleitmedikation mit einem Prüfpräparat. Die Daten wurden mit dem SAS-System Version 9 (SAS Institute Inc., Cary, NC, SAS System) beschrieben und analysiert.
	Ergebnisse	

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td>12</td><td>Patientenfluss (einschließlich Flussdiagramm zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td>Kohorte 1:
Gescreente Patienten: 39
Eingeschlossene Patienten: 39
Anzahl der Patienten im Analysekollektiv:
• ITT: 39
• Sicherheitspopulation: 39

Kohorte 2:
Gescreente Patienten: 54
Eingeschlossene Patienten: 38
Anzahl der Patienten im Analysekollektiv:
• ITT: 38
• SAF: 38

Alle Patienten:
Gescreente Patienten: 93
Eingeschlossene Patienten: 77
Anzahl der Patienten im Analysekollektiv:
• ITT: 77
• SAF: 77

Flussdiagramm: Abbildung</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td>Die Studie wurde vom 22. Januar 2016 (Datum des Studienbeginns) bis zum 24. Oktober 2018 (Datum des Studienabschlusses) durchgeführt.
Die Studienbehandlung dauerte bis zu 144 Wochen vorbehaltlich der Zulassung von Ibalizumab und der Umstellung der Patienten auf das kommerzielle Arzneimittel Trogarzo. Die Höchstdauer der Studienteilnahme einschließlich Screening und Nachbeobachtung in beiden Kohorten betrug 869 Tage (124 Wochen).
Die Studie wurde vorzeitig beendet aufgrund der Zulassung von Ibalizumab durch die FDA am 6. März 2018.</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Patienten-charakteristika zu Studienbeginn</td><td>Tabelle 8 Demografie und Baseline-Charakteristika (ITT-Population)
<table>
<tr><th></th><th colspan="1"></th><th colspan="2">Kohorte 1</th><th colspan="2">Kohorte 2</th></tr>
<tr><th></th><th>TMB-301
800 mg Q2W
N = 27</th><th>TMB-202
800 mg Q2W
N = 5</th><th>TMB-202
2000 mg Q4W
N = 7</th><th>800 mg Q2W
N = 38</th><th>Alle Patienten
(N = 77)</th></tr>
<tr><td>Alter (Jahre)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Mittelwert (SD)</td><td>52,8 (9,07)</td><td>56,6 (9,56)</td><td>56,3 (5,35)</td><td>49,9 (11,70)</td><td>51,9 (10,36)</td></tr>
<tr><td>Median</td><td>54,0</td><td>57,0</td><td>54,0</td><td>53,0</td><td>53,0</td></tr>
<tr><td>Min-Max</td><td>23-65</td><td>47-70</td><td>51-66</td><td>24-75</td><td>23-75</td></tr>
<tr><td>Geschlecht, n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Männlich</td><td>23 (85,2 %)</td><td>5 (100,0 %)</td><td>7 (100,0 %)</td><td>33 (86,8 %)</td><td>68 (88,3 %)</td></tr>
<tr><td>Weiblich</td><td>4 (14,8 %)</td><td>0</td><td>0</td><td>5 (13,2 %)</td><td>9 (11,7 %)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hautfarbe, n (%)[a]
		Schwarz /Afroame-rikanisch: 11 (40,7 %) | 0 | 1 (14,3 %) | 15 (39,5 %) | 27 (35,1 %)
		Weiß: 16 (59,3 %) | 5 (100,0 %) | 6 (85,7 %) | 20 (52,6 %) | 47 (61,0 %)
		Sonstige: 0 | 0 | 0 | 2 (5,3 %) | 2 (2,6 %)
		Unbekannt: 0 | 0 | 0 | 1 (2,6 %) | 1 (1,3 %)
		Ethn. Zugehörig., n (%)
		Hispanisch oder Lateinam.: 8 (29,6 %) | 2 (40,0 %) | 2 (28,6 %) | 8 (21,1 %) | 20 (26,0 %)
		Weder hispanisch noch lateinam.: 19 (70,4 %) | 3 (60,0 %) | 5 (71,4 %) | 30 (78,9 %) | 57 (74,0 %)
		Quelle: Anhang 14.1, Tabelle 14.1.3 ITT = Intent-to-Treat; Max = höchstens; Min = mindestens; Q2W = alle 2 Wochen; Q4W = alle 4 Wochen; SD = Standardabweichung. Baseline-Werte für TMB-311 waren definiert als die Werte, die beim Baseline-Termin in der vorhergehenden Studie dokumentiert wurden. [a] Es konnten eine oder mehrere Hautfarben/ethnische Zugehörigkeiten dokumentiert werden; ein Patient konnte daher in mehr als einer Kategorie gezählt werden und die Prozentsätze konnten dementsprechend mehr als 100 % betragen.
15	Entsprechung/Äquivalenz zu Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle von Unterschieden zu Studienbeginn	Keine Daten verfügbar (nicht vergleichende Studie).
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Teilnehmer	Alle eingeschlossenen Patienten erhielten mindestens eine Teildosis des Studienmedikaments; die SAF-Population entspricht daher der ITT-Population.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Dargestellt in Abschnitt 4.3.2.3.3.
18	Zusätzliche Analysen	Diese Studie wurde zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ibalizumab i.v. konzipiert. Zudem erhalten alle Patienten eine Standard-OBT mit antiretroviralen Arzneimitteln, die vom leitenden Prüfer auf Grundlage der Therapiegeschichte des Patienten und der Testergebnisse zur Virusresistenz ausgewählt werden. Außerdem wird die Wirksamkeit des Therapieregimes beurteilt (nur Kohorte 2). Sicherheit und Verträglichkeit werden nach dem Auftreten von UE und Studienabbrüchen bewertet. Die primäre Auswertung der Wirksamkeit erfolgt an Tag 7. Zusätzliche sekundäre Beurteilungen werden an Tag 7 und zu anderen Analyse-Zeitpunkten durchgeführt.
19	Unerwünschte Ereignisse	Dargestellt in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Diskussion	
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Dargestellt in Abschnitt 4.3.2.3.3.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Diese Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).
22	Bewertung der Evidenz	Zur Bewertung der Evidenz lagen keine Daten vor (nicht vergleichende Studie).

ALT: Alanin-Aminotransferase; ARV: antiretroviral; AST: Aspartat-Aminotransferase; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; KI: Konfidenzintervall; CSR: Clinical Study Report; DAIDS: Division of AIDS; DHHS: Department of Health and Human Services; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ES: Ende der Studie; FDA: Food and Drug Administration; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; IND: Investigator-sponsored New Drug Applications; ITT: Intention-to-Treat; i.v.: intravenös; MAK: monoklonaler Antikörper; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MEF: Missing Equals Failure; ml: Milliliter; n: Anzahl der Patienten; OBT: Optimierte Basistherapie; OR: Odds Ratio; PCS: Potentially clinically significant; PT: Preferred Term; Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen; RNA: Ribonukleinsäure; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SAF: Sicherheitspopulation; SF: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; TAUE: Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); USA: United States of America; vs.: versus

a: gemäß TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flussdiagramm gemäß CONSORT[24] dar.

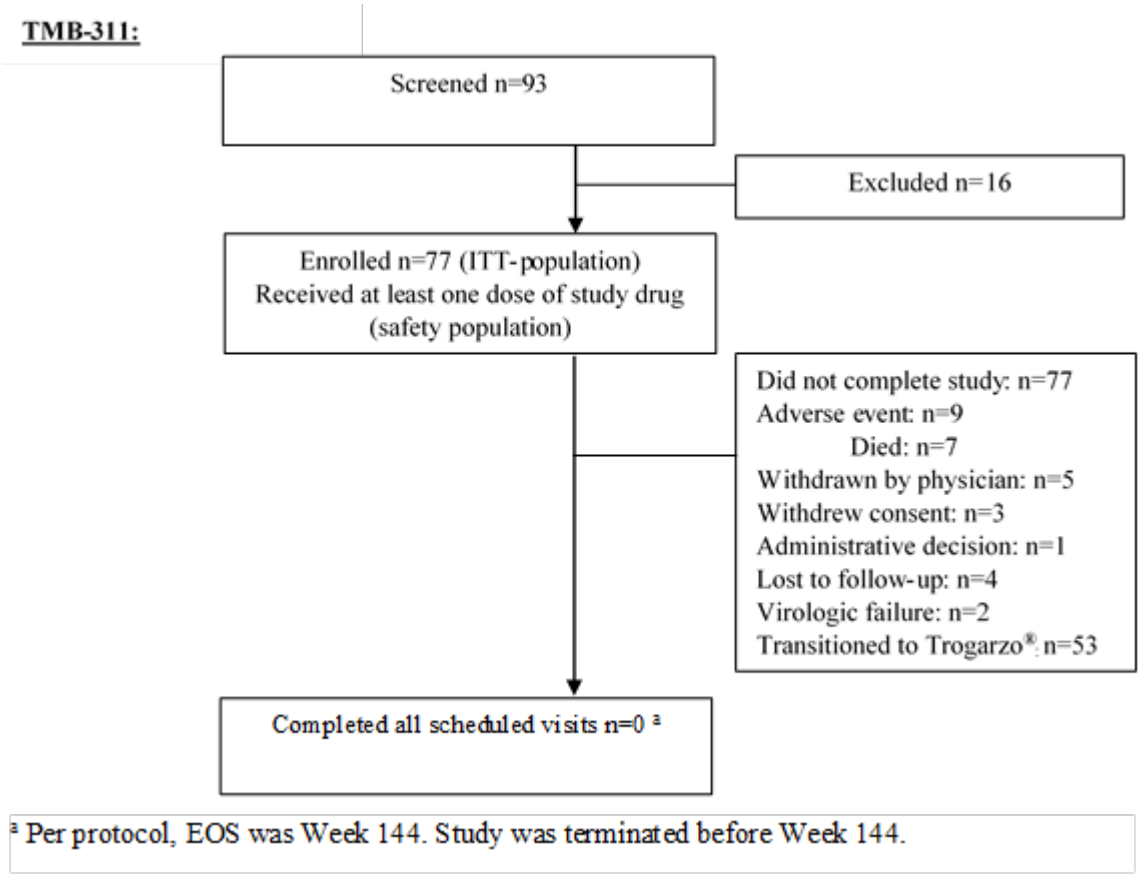


Abbildung 6: Flussdiagramm für Studie TMB-311

[24] Das Flussdiagramm wurde nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. (2004)) dargestellt.

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.

Im Folgenden werden die Verzerrungsaspekte der randomisierten kontrollierten Studie TNX-355.03 dargestellt. Da nur ein Arm (Placebo +OBR) der Studie für die Nutzenbewertung herangezogen wird, wird ein hohes Verzerrungspotential angenommen. Da es sich bei den Studien TMB-301 und TMB-311 um nicht-vergleichende Studien handelt, wird ebenfalls ein hohes Verzerrungspotential angenommen und auf eine detaillierte Darstellung verzichtet.

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TNX-355.03

Studie: TNX-355.03

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
TaiMed Biologics Inc. 2009. Clinical Study Report TNX-355.03.	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Ein Randomisierungsplan wurde von einem unabhängigen Biostatistiker erstellt und zentral von Tanox, Inc. verwaltet. Dieses Schema wurde so stratifiziert, dass jedem Behandlungsarm eine gleiche Anzahl von Probanden nach einem zufällig permutierten Blockschema zugeordnet wurde. Die zwei Strata wurden definiert durch die aktuelle Anwendung einer antiretroviralen Therapie (ART) (ja, nein) definiert. Innerhalb jedes Stratums wurden Randomisierungs-Codenummern (101 bis 196 für aktuelle ART-Benutzer; 201 bis 296 langfristige ART-Benutzer) in der Reihenfolge vergeben, in der jedes Subjekt chronologisch für die Studienaufnahme in Frage kam (CSR).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Zuteilung zu den Studienarmen war verblindet (CSR).

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Patienten und behandelnde Personen waren bezüglich der Zuteilung zu einem Studienarm verblindet (CSR).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Behandelnde und weiterbehandelnde Personen waren bezüglich der Zuteilung zu einem Studienarm verblindet (CSR).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (CSR).

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Patienten mit virologischem Versagen ab Woche 16 konnten eine neue optimierte Hintergrundbehandlung und unverblindetes Ibalizumab 15 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen erhalten. Dabei war virologisches Versagen definiert als das Nichterreichen einer Reduktion der Viruslast um mindestens 0,5 $\log_{10}$ von Studienbeginn bei zwei aufeinander folgenden Protokoll-definierten Auswertungen ab Woche 12. Patienten mit einem zweiten virologischen Versagen wurden aus der Studie ausgeschlossen (CSR). Da in den beiden Ibalizumab-Armen die Dosierung nicht zulassungskonform ist, werden diese im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Patienten aus dem Placebo-Arm konnten nach 16 Wochen auf eine aktive Behandlung umgestellt werden bzw. wurden nach dem zweiten virologischen Versagen aus der Studie ausgeschlossen. Im Rahmen dieses Dossiers wird nur der Placebo-Arm der Studie herangezogen, so dass das Verzerrungspotential als hoch angenommen werden kann.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Virologisches Ansprechen (HIV-RNA ≤ 50 Kopien/ml)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren bezüglich der Behandlung verblindet (CSR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Im CSR wurden alle Patienten entsprechend ihrer Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe in den Analysen berücksichtigt (CSR). Für die Analysen im vorliegenden Dossier wurden alle Patienten der Zielpopulation aus dem Placebo-Arm in die Analysen eingeschlossen. Bei Patienten mit fehlender Information zur Viruslast zu Woche 48 wurde eine Non-Responder Imputation verwendet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (CSR).

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte (CSR).

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Basierend auf den endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekten wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren bezüglich der Behandlung verblindet (CSR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Im CSR wurden alle Patienten entsprechend ihrer Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe in den Analysen berücksichtigt (CSR). Für die Analysen im vorliegenden Dossier wurden alle Patienten der Zielpopulation aus dem Placebo-Arm in die Analysen eingeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (CSR).

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte (CSR).

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Basierend auf den endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekten wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

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

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

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

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Therapiebedingte Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT)

Tabelle 4-111: Jedwedes therapiebedingte UE nach SOC und PT, die bei n>0 Personen mit OSS ≤ 2 in Studie TMB-301 berichtet werden (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR						
		TMB-301 All Patients (N = 35) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Overall [2]	ALL TERMS	28 (80.0%)	14 (40.0)	6 (17.1%)	8 (22.9%)	5 (14.3%)	0 (0.0%)	3 (8.6%)
		155 Events	94 Events	48 Events	13 Events	9 Events	1 Event	3 Events
Blood and lymphatic system disorders	ALL TERMS	5 (14.3%)	4 (11.2%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		5 Events	4 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Eosinophilia	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Lymphadenopathy	3 (8.6%)	3 (8.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Neutropenia	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Cardiac disorders	ALL TERMS	2 (5.7%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	4 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Arrhythmia	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Bradycardia	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Bundle branch block left	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Cardiac hypertrophy	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR						
		TMB-301 All Patients (N = 35) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Ear and labyrinth disorders	ALL TERMS	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Tinnitus	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Eye disorders	ALL TERMS	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Diplopia	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
Gastrointestinal disorders	ALL TERMS	13 (37.1%)	6 (17.1%)	7 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		27 Events	10 Events	17 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Abdominal pain	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Aphthous stomatitis	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Ascites	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Diarrhoea	5 (14.3%)	1 (2.9%)	4 (11.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		11 Events	2 Events	9 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Flatulence	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Inguinal hernia	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR						
		TMB-301 All Patients (N = 35) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Nausea	4 (11.4%)	2 (5.7%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		5 Events	3 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Proctalgia	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rectal haemorrhage	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Stomatitis	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Toothache	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Vomiting	2 (5.7%)	0 (0.0%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	0 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
General disorders and administration site conditions	ALL TERMS	11 (31.4%)	5 (14.3%)	3 (8.6%)	3 (8.6%)	3 (8.6%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
		16 Events	6 Events	6 Events	4 Events	3 Events	0 Events	1 Event
	Asthenia	2 (5.7%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
		3 Events	1 Event	0 Events	2 Events	1 Event	0 Events	1 Event
	Chest pain	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Fatigue	4 (11.4%)	2 (5.7%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Oedema peripheral	3 (8.6%)	0 (0.0%)	2 (5.7%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	0 Events	2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Pyrexia	4 (11.4%)	2 (5.7%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR						
		TMB-301 All Patients (N = 35) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
		5 Events	2 Events	2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
Hepatobiliary disorders	ALL TERMS	2 (5.7%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
		4 Events	0 Events	2 Events	2 Events	1 Event	0 Events	1 Event
	Hepatic failure	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	1 Event
	Hepatic mass	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	0 Events	1 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Hyperbilirubinaemia	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Events	0 Events	1 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Infections and infestations	ALL TERMS	14 (40.0%)	9 (25.7)	4 (11.4%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		23 Events	18 Events	4 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Bronchitis	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Cytomegalovirus viraemia	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Folliculitis	2 (5.7%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Fungal skin infection	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Furuncle	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Gastroenteritis	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR						
		TMB-301 All Patients (N = 35) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Herpes zoster	2 (5.7%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Nasopharyngitis	3 (8.6%)	3 (8.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Onychomycosis	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Oral candidiasis	2 (5.7%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Pharyngitis	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Pneumonia	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Upper respiratory tract infection	3 (8.6%)	2 (5.7%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	2 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Urinary tract infection	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Viral infection	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Injury, poisoning and procedural complications	ALL TERMS	5 (14.3%)	4 (11.4%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		6 Events	4 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Arthropod bite	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Excoriation	3 (8.6%)	2 (5.7%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR						
		TMB-301 All Patients (N = 35) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
		3 Events	2 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Joint injury	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Wound	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Investigations	ALL TERMS	2 (5.7%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Electrocardiogram T wave abnormal	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Blood creatine phosphokinase increased	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Metabolism and nutrition disorders	ALL TERMS	5 (14.3%)	2 (5.7%)	3 (8.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		5 Events	2 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Decreased appetite	3 (8.6%)	1 (2.9%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	1 Event	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hypertriglyceridaemia	1 (2.9%)	0 Events	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 (0.0%)	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Type 2 diabetes	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 Events	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 (0.0%)	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Musculoskeletal and connective tissue disorders	ALL TERMS	8 (22.9%)	1 (20.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		9 Events	8 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Back pain	2 (5.7%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR						
		TMB-301 All Patients (N = 35) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Groin pain	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Joint swelling	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Musculoskeletal pain	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Myalgia	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Neck pain	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Osteoarthritis	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Pain in extremity	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	ALL TERMS	2 (5.7%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
		5 Events	0 Events	3 Events	2 Events	0 Events	1 Event	1 Event
	Anal squamous cell carcinoma	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Anogenital warts	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Lymphoma	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
		2 Events	0 Events	0 Events	2 Events	0 Events	1 Event	1 Event
	Rectal cancer	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR						
		TMB-301 All Patients (N = 35) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Nervous system disorders	ALL TERMS	8 (22.9%)	5 (14.3%)	2 (5.7%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		10 Events	7 Events	2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Dizziness	5 (14.3%)	5 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		6 Events	6 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Headache	3 (8.6%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	1 Event	1 Event	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Hepatic encephalopathy	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Psychiatric disorders	ALL TERMS	4 (11.4%)	2 (5.7%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		6 Events	3 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Feeling of despair	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Insomnia	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	0 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Irritability	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Mental disorder	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Sleep disorder	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Reproductive system and breast disorders	ALL TERMS	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR						
		TMB-301 All Patients (N = 35) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Erectile dysfunction	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	ALL TERMS	4 (11.4%)	3 (8.6%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		5 Events	4 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Dyspnoea	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Cough	2 (5.7%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Productive cough	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Pulmonary hypertension	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
Skin and subcutaneous tissue disorders	ALL TERMS	12 (34.3%)	10 (28.6%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		25 Events	20 Events	4 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	ALL RASHES [3]	5 (14.3%)	3 (8.6%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		12 Events	8 Events	3 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Dermatitis	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Dermatitis contact	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Night sweats	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Onychoclasis	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR						
		TMB-301 All Patients (N = 35) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Papule	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Pruritus	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Event	2 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash erythematous	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash generalised	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Rash macular	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash maculo-papular	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		6 Events	4 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash papular	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash pruritic	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Skin lesion	2 (5.7%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Swelling face	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR						
		TMB-301 All Patients (N = 35) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Vitiligo	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

N: All patients in the Safety Population, and denominator for percentage calculations.
[1] "ALL TERMS" represent number (%) of patients with at least TEAE with grade ≥ 3 within that System Organ Class; Events represent number of TEAEs reported by the patient(s).
[2] Number (%) of Patients with at least one TEAE in any System Organ Class.
[3] ALL RASHES is a combined count of all types of rashes reported (RASH, RASH ERYTHEMATOUS, RASH GENERALISED, RASH MACULAR, RASH MACULO-PAPULAR, RASH PAPULAR, RASH PRURITIC). The individual types of rashes are also summarized separately in this table.

MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; n: Number of patients with event; N: Total number of patients; OBR: Optimized background regimen; OSS: Overall Susceptibility Score; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event

Note: For the number of patients in a category, only the worst grade event is counted. The applied MedDRA coding was version 17.0.

Tabelle 4-112: Jedwedes behandlungsbedingte UE nach SOC und PT, die bei n>0 Personen mit OSS ≤ 2 in Studie TMB-311 Kohorte 1 (Patienten, die ursprünglich in Studie TMB-301 eingeschlossen waren) berichtet werden (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Overall [2]	ALL TERMS	25 (100.0%)	7 (28.0%)	10 (40.0%)	8 (32.0%)	6 (24.0%)	0 (0.0%)	2 (8.0%)
		301 Events	185 Events	86 Events	30 Events	25 Events	3 Events	2 Events
Blood and lymphatic system disorders	ALL TERMS	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	2 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Anaemia	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Lymph node calcification	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Neutropenia	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Cardiac disorders	ALL TERMS	4 (16.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	2 (8.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)
		6 Events	3 Events	1 Event	2 Events	1 Event	0 Events	1 Event
	Angina pectoris	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Angina unstable	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Cardiomegaly	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR						
		TMB-311						
		Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Cardiovascular disorder	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	1 Event
	Tachycardia	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Ear and labyrinth disorders	ALL TERMS	2 (8.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Eustachian tube dysfunction	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	External ear inflammation	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Eye disorders	ALL TERMS	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Vision blurred	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Vitreous floaters	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Gastrointestinal disorders	ALL TERMS	9 (36.0%)	5 (20.0%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		37 Events	27 Events	8 Events	2 Events	2 Events	0 Events	0 Events
	Abdominal pain	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Anal sphincter atony	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Diarrhoea	7 (28.0%)	5 (20.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		16 Events	10 Events	5 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Dry mouth	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Dysphagia	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Gastrooesophageal reflux disease	3 (12.0%)	3 (12.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Haemorrhoids	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Nausea	3 (12.0%)	3 (12.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	4 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Proctitis	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rectal prolapse	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Vomiting	3 (12.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		7 Events	6 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
General disorders and administration site conditions	ALL TERMS	9 (36.0%)	5 (20.0%)	1 (4.0%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		25 Events	14 Events	6 Events	5 Events	5 Events	0 Events	0 Events
	Adverse drug reaction	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Asthenia	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Chest pain	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Chills	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Fatigue	2 (8.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	General physical health deterioration	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Infusion site extravasation	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Injection site extravasation	2 (8.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Malaise	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Oedema peripheral	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Pain	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Pyrexia	4 (16.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		11 Events	3 Events	3 Events	5 Events	5 Events	0 Events	0 Events
	Temperature intolerance	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Hepatobiliary disorders	ALL TERMS	2 (8.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Cholelithiasis	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hepatosplenomegaly	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Immune system disorders	ALL TERMS	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Seasonal allergy	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Infections and infestations	ALL TERMS	22 (88.0%)	12 (48.0%)	6 (24.0%)	4 (16.0%)	3 (16.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)
		73 Events	44 Events	19 Events	10 Events	8 Events	1 Event	1 Event
	Abscess jaw	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Abscess oral	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Acarodermatitis	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Acute hepatitis B	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	AIDS Dementia complex	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Bacteraemia	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Bronchitis	3 (12.0%)	1 (4.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		5 Events	3 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Bronchopulmonary aspergillosis	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	0 Events	1 Event	2 Events	2 Events	0 Events	0 Events
	Cellulitis	2 (8.0%)	0 (0.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	0 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Cytomegalovirus infection	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Disseminated cytomegaloviral infection	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)
		3 Events	0 Events	0 Events	3 Events	1 Event	1 Event	1 Event
	Ear infection	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Gingivitis	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Gonorrhoea	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Helminthic infection	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Influenza	3 (12.0%)	1 (4.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	1 Event	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Lower respiratory tract infection	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Nasopharyngitis	3 (12.0%)	2 (8.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		6 Events	5 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Oral hairy leukoplakia	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Oral herpes	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Orchitis	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Osteomyelitis acute	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Otitis media	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Periorbital cellulitis	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Pneumocystis jirovecii pneumonia	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		5 Events	0 Events	4 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Pneumonia	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Pseudomonal bacteraemia	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Reiter's syndrome	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Sinusitis	3 (12.0%)	2 (8.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	3 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Staphylococcal infection	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Tinea capitis	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Tooth abscess	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Upper respiratory tract infection	9 (36.0%)	9 (36.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		12 Events	12 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Urethritis	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Urinary tract infection	4 (16.0%)	4 (16.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
		4 Events	4 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Injury, poisoning and procedural complications	ALL TERMS	6 (24.0%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		10 Events	6 Events	4 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Arthropod bite	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Contusion	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Excoriation	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Fall	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Joint injury	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Ligament sprain	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Muscle strain	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Musculoskeletal injury	2 (8.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Procedural nausea	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Procedural pain	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Wound	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Investigations	ALL TERMS	4 (16.0%)	3 (12.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		7 Events	6 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Blood magnesium decreased	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Ejection fraction decreased	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Gastrointestinal stoma output decreased	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Heart sounds abnormal	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Prostatic specific antigen increased	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Venous oxygen saturation decreased	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Weight decreased	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	ALL TERMS	2 (8.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
		9 Events	4 Events	4 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Dehydration	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Electrolyte imbalance	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hyperglycaemia	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hypokalaemia	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hyponatraemia	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hypovolaemia	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Vitamin B12 deficiency	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Musculoskeletal and connective tissue disorders	ALL TERMS	12 (48.0%)	9 (36.0%)	3 (12.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		20 Events	15 Events	5 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Arthralgia	5 (20.0%)	3 (12.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		5 Events	3 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Back pain	4 (16.0%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		5 Events	2 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Coccydynia	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Groin pain	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Osteoporosis	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Pain in extremity	2 (8.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Spinal osteoarthritis	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Trigger finger	2 (8.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	ALL TERMS	7 (28.0%)	4 (16.0%)	3 (12.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		9 Events	5 Events	4 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Anal squamous cell carcinoma	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Anorectal human papilloma virus infection	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Kaposi's sarcoma	2 (8.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rectal cancer	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Seborrhoeic keratosis	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Skin papilloma	3 (12.0%)	2 (8.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	2 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Nervous system disorders	ALL TERMS	5 (20.0%)	5 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		8 Events	8 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Depressed level of consciousness	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Disturbance in attention	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Dizziness	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Headache	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Lethargy	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Paraesthesia	2 (8.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Psychiatric disorders	ALL TERMS	3 (12.0%)	1 (4.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		7 Events	4 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Anxiety disorder	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Confusional state	2 (8.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hallucination auditory	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Insomnia	2 (8.0%)	0 (0.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	0 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Libido decreased	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Renal and urinary disorders	ALL TERMS	3 (12.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	2 Events	1 Event	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Dysuria	2 (8.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	2 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Renal failure acute	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
Reproductive system and breast disorders	ALL TERMS	3 (12.0%)	1 (4.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	1 Event	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Epididymal cyst	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Erectile dysfunction	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Prostatitis	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	ALL TERMS	9 (36.0%)	6 (18.0%)	2 (8.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
		27 Events	17 Events	4 Events	6 Events	4 Events	2 Events	0 Events
	Acute pulmonary oedema	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	0 Events	1 Event	0 Events
	Acute respiratory failure	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Atelectasis	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Bronchiectasis	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Cough	4 (16.0%)	4 (16.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	4 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Dyspnoea	2 (8.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	1 Event	1 Event	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Hypoxia	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	0 Events	0 Events	2 Events	1 Event	1 Event	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
	Nasal congestion	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Oropharyngeal pain	3 (12.0%)	2 (8.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	2 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Productive cough	2 (8.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Pulmonary congestion	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Pulmonary fibrosis	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Pulmonary mass	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Respiratory distress	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Sinus congestion	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Sleep apnoea syndrome	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Wheezing	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	ALL TERMS	12 (48.0%)	6 (24.0%)	5 (20.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
		39 Events	16 Events	21 Events	2 Events	2 Events	0 Events	0 Events
Skin and subcutaneous tissue disorders	ALL RASHES [3]	5 (20.0%)	2 (8.0%)	3 (12.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		22 Events	7 Events	15 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Actinic keratosis	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Blister	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Dermatitis allergic	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Dermatitis atopic	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Dermatomyositis	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Lipodystrophy acquired	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Miliaria	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Night sweats	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	1 Event	1 Event	2 Events	2 Events	0 Events	0 Events
	Psoriasis	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Rash	4 (16.0%)	3 (12.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	3 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash erythematous	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash generalised	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash maculo-papular	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		15 Events	4 Events	11 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash pruritic	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Seborrhoeic dermatitis	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Skin hypopigmentation	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Skin lesion	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Skin ulcer	2 (8.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Vascular disorders	ALL TERMS	4 (20.0%)	2 (8.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		5 Events	3 Events	1 Event	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Aortic arteriosclerosis	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 1 (from TMB-301) 800 mg Q2wks (N=25) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Deep vein thrombosis	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hypertension	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hypotension	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Varicose vein	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

N: All patients in the Safety Population, and denominator for percentage calculations.
[1] "ALL TERMS" represent number (%) of patients with at least TEAE with grade ≥ 3 within that System Organ Class; Events represent number of TEAEs reported by the patient(s).
[2] Number (%) of Patients with at least one TEAE in any System Organ Class.
[3] ALL RASHES is a combined count of all types of rashes reported (RASH, RASH ERYTHEMATOUS, RASH GENERALISED, RASH MACULAR, RASH MACULO-PAPULAR, RASH PAPULAR, RASH PRURITIC). The individual types of rashes are also summarized separately in this table.

MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; n: Number of patients with event; N: Total number of patients; OBR: Optimized background regimen; OSS: Overall Susceptibility Score; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event

Note: For the number of patients in a category, only the worst grade event is counted. The applied MedDRA coding was version 17.0.

Tabelle 4-113: Jedwedes behandlungsbedingte UE nach SOC und PT, die bei n>0 Personen mit OSS ≤ 2 in Studie TMB-311 Kohorte 2 berichtet werden (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR						
		TMB-311						
		Cohort 2 800 mg Q2wks (N=32) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Overall [2]	ALL TERMS	31 (96.9%)	9 (28,1%)	14 (43.8%)	8 (25.0%)	4 (12.5%)	2 (6.3%)	2 (6.3%)
		252 Events	173 Events	42 Events	37 Events	27 Events	8 Events	2 Events
Blood and lymphatic system disorders	ALL TERMS	5 (15.6%)	5 (15.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		6 Events	6 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Anaemia	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Lymph node pain	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Lymphadenopathy	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Cardiac disorders	ALL TERMS	3 (9.4%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)
		5 Events	2 Events	0 Events	3 Events	0 Events	2 Events	1 Event
	Cardiac arrest	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)
		3 Events	0 Events	0 Events	3 Events	0 Events	2 Events	1 Event
	Tachycardia	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Ear and labyrinth disorders	ALL TERMS	3 (9.4%)	3 (9.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Cerumen impaction	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 2 800 mg Q2wks (N=32) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Otorrhoea	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Tinnitus	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Eye disorders	ALL TERMS	4 (12.5%)	4 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		6 Events	6 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Blepharitis	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Iritis	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Ocular hyperaemia	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Ocular rosacea	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Optic atrophy	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Photopsia	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Gastrointestinal disorders	ALL TERMS	17 (53.1%)	14 (43.8%)	1 (3.1%)	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		40 Events	31 Events	2 Events	7 Events	7 Events	0 Events	0 Events
	Abdominal distension	4 (12.5%)	4 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 2 800 mg Q2wks (N=32) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
		4 Events	4 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Abdominal pain	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Abdominal pain lower	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Abdominal pain upper	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Abdominal tenderness	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Colitis	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Dental caries	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Diarrhoea	9 (28.1%)	7 (21.9%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		11 Events	9 Events	1 Event	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Flatulence	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Gastrooesophageal reflux disease	2 (6.3%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Inflammatory bowel disease	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	0 Events	0 Events	3 Events	3 Events	0 Events	0 Events
	Leukoplakia oral	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 2 800 mg Q2wks (N=32) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Nausea	5 15.6%)	5 15.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		6 Events	6 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Proctalgia	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Rectal ulcer	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Vomiting	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
General disorders and administration site conditions	ALL TERMS	12 (37.5%)	8 (25.0%)	4 (12.5)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		22 Events	17 Events	5 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Adverse drug reaction	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Catheter site erosion	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Catheter site vesicles	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Chest discomfort	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Chest pain	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Chills	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 2 800 mg Q2wks (N=32) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Fatigue	6 (18.8)	4 (12.5%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		6 Events	4 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Influenza like illness	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Injection site reaction	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Malaise	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Oedema peripheral	3 (9.4%)	2 (6.3%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Pyrexia	2 (6.3%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Immune system disorders	ALL TERMS	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Immune reconstitution inflammatory syndrome	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
Infections and infestations	ALL TERMS	24 (75.0%)	11 (34.4%)	10 (31.3%)	3 (9.4%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)
		56 Events	34 Events	14 Events	8 Events	6 Events	1 Event	1 Event
	Acarodermatitis	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Anal abscess	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 2 800 mg Q2wks (N=32) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Bacteraemia	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Bronchitis	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Campylobacter infection	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Candida infection	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Cellulitis	4 (12.5%)	1 (3.1%)	2 (6.3%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	1 Event	2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Chronic hepatitis B	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Conjunctivitis	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Cryptococcosis	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Cytomegalovirus chorioretinitis	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Cytomegalovirus colitis	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Furuncle	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 2 800 mg Q2wks (N=32) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Herpes zoster	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Influenza	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Nasopharyngitis	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Oesophageal candidiasis	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Oral candidiasis	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Oral herpes	2 (6.3%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	2 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Oropharyngeal candidiasis	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Otitis externa	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Otitis media	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Paronychia	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 2 800 mg Q2wks (N=32) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
	Pelvic inflammatory disease	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Perirectal abscess	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Pneumonia	3 (9.4%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	0 Events	2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Postoperative wound infection	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Sepsis	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)
		3 Events	0 Events	0 Events	3 Events	1 Event	1 Event	1 Event
	Sinusitis	5 (15.6%)	5 (15.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		8 Events	8 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Syphilis	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Upper respiratory tract infection	3 (9.4%)	3 (9.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Upper respiratory tract infection bacterial	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Injury, poisoning and procedural complications	ALL TERMS	4 (12.5%)	3 (9.4%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	3 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Fall	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 2 800 mg Q2wks (N=32) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Laceration	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Limb injury	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Scratch	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Investigations	ALL TERMS	5 (15.6%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	3 (9.4%)	2 (6.3%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
		9 Events	3 Events	2 Events	4 Events	2 Events	2 Events	0 Events
	Blood cholesterol increased	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Blood creatinine increased	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Blood potassium decreased	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Blood pressure increased	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Blood triglycerides increased	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Breath sounds abnormal	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Haemoglobin decreased	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	0 Events	1 Event	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 2 800 mg Q2wks (N=32) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Pulse absent	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	White blood cell count decreased	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	0 Events	1 Event	0 Events
Metabolism and nutrition disorders	ALL TERMS	4 (12.5%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		11 Events	2 Events	3 Events	6 Events	6 Events	0 Events	0 Events
	Dehydration	2 (6.3%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	1 Event	0 Events	2 Events	2 Events	0 Events	0 Events
	Diabetes mellitus	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Fluid retention	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hyperglycaemia	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Hypokalaemia	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	0 Events	0 Events	3 Events	3 Events	0 Events	0 Events
	Hypomagnesaemia	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Vitamin D deficiency	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	ALL TERMS	7 (21.9%)	5 (15.6%)	3 (9.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		9 Events	5 Events	4 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 2 800 mg Q2wks (N=32) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Back pain	3 (9.4%)	2 (6.3%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	3 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Bursitis	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Musculoskeletal pain	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Neck pain	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Pain in extremity	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	ALL TERMS	2 (6.3%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	0 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Anal squamous cell carcinoma	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Basal cell carcinoma	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Nervous system disorders	ALL TERMS	11 (34.4%)	7 (21.9%)	2 (6.3%)	2 (6.3%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
		17 Events	12 Events	3 Events	2 Events	1 Event	1 Event	0 Events
	Convulsion	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 2 800 mg Q2wks (N=32) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
		2 Events	0 Events	0 Events	2 Events	1 Event	1 Event	0 Events
	Dizziness	3 (9.4%)	3 (9.4%)	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
		4 Events	4 Events	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Headache	5 (15.6%)	4 (12.5%)	1 (3.1%)	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
		6 Events	4 Events	2 Events	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Lumbar radiculopathy	1 (3.1%)	0 Events	1 (3.1%)	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
		1 Event	0 (0.0%)	1 Event	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Meralgia paraesthetica	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
		1 Event	1 Event	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Migraine	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
		1 Event	1 Event	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Nystagmus	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
		1 Event	1 Event	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Radiculopathy	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
		1 Event	1 Event	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	ALL TERMS	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
		1 Event	1 Event	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Insomnia	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
		1 Event	1 Event	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	ALL TERMS	5 (15.6%)	1 (3.1%)	2 (6.3%)	2 (6.3%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
		6 Events	1 Event	2 Events	3 Events	2 Events	1 Event	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 2 800 mg Q2wks (N=32) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
	Pollakiuria	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
		1 Event	1 Event	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Renal colic	1 (3.1%)	0 Events	1 (3.1%)	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
		1 Event	0 (0.0%)	1 Event	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Renal failure acute	3 (9.4%)	0 Events	1 (3.1%)	2 (6.3%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
		3 Events	0 (0.0%)	1 Event	2 Events	1 Event	1 Event	0 Events
	Renal failure chronic	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	ALL TERMS	12 (37.5%)	8 (25.0%)	2 (6.3%)	2 (6.3%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
		21 Events	17 Events	2 Events	2 Events	1 Event	1 Event	0 Events
	Cough	4 (25.0%)	4 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	4 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Dyspnoea	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Epistaxis	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Lung infiltration	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Nasal congestion	3 (9.4%)	3 (9.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Oropharyngeal pain	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 2 800 mg Q2wks (N=32) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Pleuritic pain	2 (6.3%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Respiratory failure	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	0 Events	1 Event	0 Events
	Rhinitis allergic	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Tachypnoea	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Upper-airway cough syndrome	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Skin and subcutaneous tissue disorders	ALL TERMS	17 (53.1%)	15 (46.9%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		27 Events	25 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	ALL RASHES [3]	6 (18.8%)	6 (18.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		8 Events	8 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Cutaneous lupus erythematosus	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Dermatitis	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Dry skin	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Ecchymosis	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 2 800 mg Q2wks (N=32) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Hyperhidrosis	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Ingrowing nail	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Nail discolouration	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Night sweats	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Papule	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Progressive facial hemiatrophy	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Pruritus	3 (9.4%)	3 (9.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Psoriasis	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash	4 (12.5%)	4 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	4 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash erythematous	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash generalised	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 2 800 mg Q2wks (N=32) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash pruritic	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Sebaceous gland disorder	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Seborrhoeic dermatitis	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Vascular skin disorder	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Vascular disorders	ALL TERMS	6 (18.8%)	5 (15.6%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		6 Events	5 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Deep vein thrombosis	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Hot flush	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hypertension	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hypotension	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Vascular calcification	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Ibalizumab + OBR TMB-311 Cohort 2 800 mg Q2wks (N=32) n (%) and Number of Events						
		Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5

N: All patients in the Safety Population, and denominator for percentage calculations.
[1] "ALL TERMS" represent number (%) of patients with at least TEAE with grade ≥ 3 within that System Organ Class; Events represent number of TEAEs reported by the patient(s).
[2] Number (%) of Patients with at least one TEAE in any System Organ Class.
[4] ALL RASHES is a combined count of all types of rashes reported (RASH, RASH ERYTHEMATOUS, RASH GENERALISED, RASH MACULAR, RASH MACULO-PAPULAR, RASH PAPULAR, RASH PRURITIC). The individual types of rashes are also summarized separately in this table.

MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; n: Number of patients with event; N: Total number of patients; OBR: Optimized background regimen; OSS: Overall Susceptibility Score; Q2wks: Every two weeks; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event

Note: For the number of patients in a category, only the worst grade event is counted. The applied MedDRA coding was version 17.0.

Tabelle 4-114: Jedwedes behandlungsbedingte UE nach SOC und PT, die bei n>0 Personen mit OSS ≤ 2 im Placebo+OBR-Arm der Studie TNX-355.03 berichtet werden (Sicherheitspopulation, OSS ≤ 2) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

System Organ Class	Preferred Term [1]	Placebo + OBR TNX-355.03 All Patients (N=20) n (%) and Number of Events						
		Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Overall [2]	ALL TERMS	19 (95.0%)	3 (15.0%)	9 (45.0%)	7 (35.0%)	5 (25.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)
		260 Events	139 Events	100 Events	21 Events	16 Events	5 Events	0 Events
Blood and lymphatic system disorders	ALL TERMS	2 (10.0%)	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	1 Event	0 Events
	Anaemia	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Lymphadenopathy	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	White blood cell disorder	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	0 Events	1 Event	0 Events
Cardiac disorders	ALL TERMS	3 (15.0%)	1 (5,0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Angina pectoris	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Myocardial infarction	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Sinus tachycardia	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Ear and labyrinth disorders	ALL TERMS	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Ear discomfort	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Ear pain	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Eye disorders	ALL TERMS	5 (25.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		11 Events	8 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Placebo + OBR TNX-355.03 All Patients (N=20) n (%) and Number of Events						
		Any grade	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
	Conjunctivitis	2 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	1 Event	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Conjunctivitis allergic	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Dry eye	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Eye discharge	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Eye pruritus	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Lacrimation increased	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Ocular hyperaemia	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Retinitis	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Gastrointestinal disorders	ALL TERMS	13 (55.0%)	6 (30.0%)	6 (30.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
		34 Events	21 Events	12 Events	1 Event	0 Events	1 Event	0 Events
	Abdominal distension	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Abdominal pain	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Abdominal tenderness	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Aphthous stomatitis	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Cheilitis	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Constipation	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Placebo + OBR TNX-355.03 All Patients (N=20) n (%) and Number of Events						
		Any grade	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
	Diarrhoea	6 (30.0%)	1 (5.0%)	5 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		8 Events	2 Events	6 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Dysphagia	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Epigastric discomfort	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Flatulence	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	2 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Gastrooesophageal reflux disease	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Mouth ulceration	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Nausea	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	2 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rectal haemorrhage	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	0 Events	1 Event	0 Events
	Tongue discolouration	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Vomiting	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	3 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
General disorders and administration site conditions	ALL TERMS	8 (40.0%)	0 (0.0%)	5 (25.0%)	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
		30 Events	19 Events	7 Events	4 Events	3 Events	1 Event	0 Events
	Chest pain	2 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	0 Events	1 Event	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Fatigue	5 (25.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		8 Events	5 Events	2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Hernia	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Infusion site erythema	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Placebo + OBR TNX-355.03 All Patients (N=20) n (%) and Number of Events						
		Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Infusion site extravasation	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Infusion site swelling	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Injection site induration	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Injection site inflammation	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Injection site nodule	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Oedema peripheral	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Pyrexia	4 (20.0%)	1 (5.0%)	2 (10.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
		11 Events	6 Events	3 Events	2 Events	1 Event	1 Event	0 Events
Hepatobiliary disorders	ALL TERMS	3 (15.0%)	2 (10.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hyperbilirubinaemia	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	1 Event	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Jaundice	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Infections and infestations	ALL TERMS	14 (70.0%)	5 (25%)	9 (45.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		40 Events	22 Events	18 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Acute sinusitis	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Anogenital warts	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Bronchitis	3 (15.0%)	1 (5.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	1 Event	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Candidiasis	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Placebo + OBR TNX-355.03 All Patients (N=20) n (%) and Number of Events						
		Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Chronic sinusitis	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Gastroenteritis	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Gastroenteritis viral	2 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	0 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Genital herpes	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hordeolum	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Injection site infection	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Labyrinthitis	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Onychomycosis	2 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	0 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Oral candidiasis	5 (25.0%)	4 (20.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		7 Events	5 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Oral herpes	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Otitis externa	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Proctitis herpes	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rhinitis	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Sinusitis	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	1 Event	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Sinusitis bacterial	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Placebo + OBR TNX-355.03 All Patients (N=20) n (%) and Number of Events						
		Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Tooth abscess	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	1 Event	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Upper respiratory tract infection	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Urinary tract infection	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Vulvovaginal mycotic infection	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Injury, poisoning and procedural complications	ALL TERMS	3 (15.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	1 Event	1 Event	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Animal bite	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Excoriation	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Procedural hypertension	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
Investigations	ALL TERMS	4 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		9 Events	0 Events	5 Events	4 Events	4 Event	0 Events	0 Events
	Alanine aminotransferase increased	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Aspartate aminotransferase increased	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Blood bilirubin increased	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Blood triglycerides increased	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	0 Events	1 Event	2 Events	2 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Placebo + OBR TNX-355.03 All Patients (N=20) n (%) and Number of Events						
		Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Haematocrit decreased	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Haemoglobin decreased	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Lipase increased	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
Metabolism and nutrition disorders	ALL TERMS	7 (35.0%)	4 (20.0%)	3 (15.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		8 Events	4 Events	4 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Anorexia	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Decreased appetite	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Fluid retention	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hypercholesterolaemia	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hyperlipidaemia	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hypertriglyceridaemia	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hypokalaemia	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Musculoskeletal and connective tissue disorders	ALL TERMS	6 (30.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		21 Events	8 Events	8 Events	5 Events	5 Events	0 Events	0 Events
	Arthralgia	3 (15.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		5 Events	1 Event	4 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Placebo + OBR TNX-355.03 All Patients (N=20) n (%) and Number of Events						
		Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Back pain	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Bone pain	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Muscle spasms	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Muscular weakness	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Musculoskeletal chest pain	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Musculoskeletal pain	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Myalgia	4 (20.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		5 Events	1 Event	2 Events	2 Events	2 Events	0 Events	0 Events
	Pain in extremity	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rhabdomyolysis	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	ALL TERMS	2 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	1 Event	0 Events
	Rectal cancer	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	0 Events	1 Event	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Placebo + OBR TNX-355.03 All Patients (N=20) n (%) and Number of Events						
		Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Recurrent cancer	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Nervous system disorders	ALL TERMS	12 (60.0%)	5 (25.0%)	6 (30,0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		26 Events	13 Events	12 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Disturbance in attention	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Headache	5 (25.0%)	1 (5.0%)	4 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		16 Events	7 Events	9 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Lethargy	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Migraine	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Nervous system disorder	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Neuralgia	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Neuropathy peripheral	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Poor quality sleep	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Sinus headache	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Somnolence	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Placebo + OBR						
		TNX-355.03						
		All Patients (N=20) n (%) and Number of Events						
		Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Visual field defect	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Psychiatric disorders	ALL TERMS	6 (30.0%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		9 Events	6 Events	2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Abnormal dreams	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Anxiety	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Crying	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Depression	3 (15.0%)	1 (5.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	1 Event	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hallucination	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Insomnia	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Paranoia	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Renal and urinary disorders	ALL TERMS	3 (15.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	1 Event	1 Event	1 Event	0 Events	1 Event	0 Events
	Dysuria	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Placebo + OBR TNX-355.03 All Patients (N=20) n (%) and Number of Events						
		Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Renal failure acute	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	0 Events	1 Event	0 Events
Reproductive system and breast disorders	ALL TERMS	5 (30.0%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		6 Events	4 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Benign prostatic hyperplasia	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Epididymitis	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Gynaecomastia	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Menorrhagia	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Testicular mass	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	ALL TERMS	9 (45.0%)	7 (35.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		19 Events	13 Events	6 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Cough	3 (10.0%)	2 (10.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	2 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Dyspnoea exertional	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Epistaxis	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Placebo + OBR TNX-355.03 All Patients (N=20) n (%) and Number of Events						
		Any grade	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade ≥ 3**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Nasal congestion	3 (15.0%)	3 (15.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	4 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Oropharyngeal pain	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Productive cough	3 (15.0%)	1 (5.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	1 Event	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Respiratory tract congestion	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rhinitis allergic	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Sinus congestion	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Sneezing	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Wheezing	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
Skin and subcutaneous tissue disorders	ALL TERMS	9 (45.0%)	3 (15.0%)	5 (25.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		22 Events	10 Events	11 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Alopecia	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	0 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events
	Hyperhidrosis	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System Organ Class	Preferred Term [1]	Placebo + OBR TNX-355.03 All Patients (N=20) n (%) and Number of Events						
		Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Lipodystrophy acquired	2 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	0 Events	2 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Night sweats	3 (15.0%)	2 (10.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	2 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Pruritus generalised	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash erythematous	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash macular	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash maculo-papular	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash papular	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		2 Events	1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Rash pruritic	2 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		4 Events	1 Event	3 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Skin ulcer	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

System Organ Class	Preferred Term [1]	Placebo + OBR TNX-355.03 All Patients (N=20) n (%) and Number of Events						
		Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Vascular disorders	ALL TERMS	3 (15.0%)	2 (10.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		3 Events	2 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Haematoma	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Hypertension	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events
	Orthostatic hypotension	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 Event	0 Events	1 Event	0 Events	0 Events	0 Events	0 Events

N: All patients in the Safety Population, and denominator for percentage calculations.
[1] "ALL TERMS" represent number (%) of patients with at least TEAE with grade ≥ 3 within that System Organ Class; Events represent number of TEAEs reported by the patient(s).
[2] Number (%) of Patients with at least one TEAE in any System Organ Class.

MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; n: Number of patients with event; N: Total number of patients; OBR: Optimized background regimen; OSS: Overall Susceptibility Score; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event

Note: For the number of patients in a category, only the worst grade event is counted. The applied MedDRA coding was version 10.1.