

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

Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Delstrigo®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

*Fixdosiskombination zur Behandlung von Jugendlichen
ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg
mit HIV-1-Infektion*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	18
4.2.1 Fragestellung.....	18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	20
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	23
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	24
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	28
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	32
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	33
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	34
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	35
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	37
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	37
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	39
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	40
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	41
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	43
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	45
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	46
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	46
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	51

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	53
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	54
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	54
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	54
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	54
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	55
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	55
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	57
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	57
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	57
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	58
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	59
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	59
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	60
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	60
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	61
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	61
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	61
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	64
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	65
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	65
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	67
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	67
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	75
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	76
4.3.2.3.3.1	Endpunktkategorie Mortalität.....	77
4.3.2.3.3.2	Endpunktkategorie Morbidität.....	79
4.3.2.3.3.3	Endpunktkategorie Nebenwirkungen	87
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	91
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	91
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	92
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	92
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	93
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	96
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	97
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	97
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	97

4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	97
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	98
4.6	Referenzliste.....	99
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		102
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		105
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		107
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		108
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		128
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		141
Anhang 4-G : Ergebnisse zu Woche 24 (primäre Analyse).....		156

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie IMPAACT 2014 zum Datenschnitt 07. Juli 2021 im Überblick (All-Treated-Population).....	15
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der therapieerfahrenen Patienten	21
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	49
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4 -16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	52
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	53
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	55
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	55
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	56

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	56
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	56
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	58
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	59
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	59
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	60
Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-30: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	76
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	77
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	77
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population).....	78
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Virologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen.....	79
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Virologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen.....	79

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)	80
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen (Plasma-HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml) gemäß FDA Snapshot-Ansatz aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)	80
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen (Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) gemäß FDA Snapshot-Ansatz aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)	81
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen (Plasma-HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml) gemäß FDA Snapshot-Ansatz aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)	81
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen basierend auf dem Anteil der Patienten mit Plasma-HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml, < 50 Kopien/ml und < 200 Kopien/ml im Zeitverlauf gemäß FDA Snapshot-Ansatz aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)	82
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline für Log ₁₀ -Plasma-HIV-1-RNA im Zeitverlauf für therapie-naive Patienten gemäß Observed Failure-Analyse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)	83
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Immunologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen	84
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Immunologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen	84
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Immunologisches Ansprechen basierend auf der absoluten Veränderung der CD4-Zellzahlen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Observed Failure-Analyse (All-Treated-Population)	85
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Immunologisches Ansprechen basierend auf der Veränderung des prozentualen Anteils der CD4-Zellzahlen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Observed Failure-Analyse (All-Treated-Population)	86
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	87
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	88
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)	88
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mehr als 10 % der Patienten aufgetreten sind, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)	89
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (≥ Grad 3 gemäß DAIDS), die bei mehr als 5 % der Patienten aufgetreten sind,	

aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population).....	91
Tabelle 4-57: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	92
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Studie IMPAACT 2014 zum Datenschnitt 07. Juli 2021 im Überblick (All-Treated-Population).....	94
Tabelle 4-59: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	97
Tabelle 4-60 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie IMPAACT 2014 (MK-1439-027)	129
Tabelle 4-61 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMPAACT 2014.....	142
Tabelle 4-62 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population).....	157
Tabelle 4-63 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)	157
Tabelle 4-64 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen (Plasma-HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml) gemäß FDA Snapshot-Ansatz aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population).....	158
Tabelle 4-65 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen (Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) gemäß FDA Snapshot-Ansatz aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population).....	158
Tabelle 4-66 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen (Plasma-HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml) gemäß FDA Snapshot-Ansatz aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population).....	159
Tabelle 4-67 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen basierend auf dem Anteil der Patienten mit Plasma-HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml, < 50 Kopien/ml und < 200 Kopien/ml im Zeitverlauf gemäß FDA Snapshot-Ansatz aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)	160
Tabelle 4-68 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline für Log ₁₀ -Plasma-HIV-1-RNA im Zeitverlauf für therapienaive Patienten gemäß Observed Failure-Analyse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population).....	161
Tabelle 4-69 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Immunologisches Ansprechen basierend auf der absoluten Veränderung der CD4-Zellzahlen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Observed Failure-Analyse (All-Treated-Population)	161
Tabelle 4-70 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Immunologisches Ansprechen basierend auf der Veränderung des prozentualen Anteils der CD4-Zellzahlen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Observed Failure-Analyse (All-Treated-Population).....	162
Tabelle 4-71 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)	162

Tabelle 4-72 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mehr als 10 % der Patienten aufgetreten sind, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)	163
Tabelle 4-73 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (\geq Grad 3 gemäß DAIDS), die bei mehr als 5 % der Patienten aufgetreten sind, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)	164

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	51
Abbildung 4-3 (Anhang): Flow-Chart der Studie IMPAACT 2014 (Kohorte 1)	139
Abbildung 4-4 (Anhang): Flow-Chart der Studie IMPAACT 2014 (Kohorte 2)	140

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem (ehemals AMIS)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
ART	Antiretrovirale Therapie
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
AUC ₀₋₂₄	Area under the curve über 24 Stunden
AUC _{0-inf}	Area under the curve von Zeit Null bis Unendlich
AWG	Anwendungsgebiet
BLLQ	Below the level of quantification (unterhalb des Quantifizierungsniveaus)
C ₂₄	Plasmakonzentration des Arzneimittels, 24 Stunden nach der Dosis;
C _{24,ss}	Plasmakonzentration im Steady State 24 Stunden nach der Dosis (beobachtet)
CD4	Cluster of Differentiation 4
C _{max}	Maximale beobachtete Wirkstoffkonzentration
CMC	Clinical Management Committee
CO ₂	Kohlendioxid
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAIDS	Division of AIDS
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DOR	Doravirin
DTG	Dolutegravir
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EIA	Enzym-Immunoassay

Abkürzung	Bedeutung
EMA	European Medicines Agency
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FDC	Fixed dose combination (Fixdosiskombination)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCV	Hepatitis C-Virus
HI	Humane Immundefizienz
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1 (Infektion)
Ht	Körperlänge
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
INSTI	Integrase Strand Transfer Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N/A	Not applicable (nicht zutreffend)
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PI	Protease-Inhibitor
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Term
Q1	1. Quartil
Q3	3. Quartil
RAL	Raltegravir
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)

Abkürzung	Bedeutung
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMC	Study Monitoring Committee
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SOP	Standard Operating Procedure (Standardarbeitsanweisung)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDF	Tenofoviridisoproxil (fumarat) 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Fixdosiskombination Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (DOR/3TC/TDF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), 3TC oder Tenofovir assoziiert sind.

Datenquellen

Primär erfolgten Literaturrecherchen mit dem Ziel randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) mit der zu bewertenden Kombination DOR/3TC/TDF in der Zielpopulation zu identifizieren. Es wurde keine RCT gefunden. Anhand der Studienliste des pharmazeutischen Unternehmers (pU) wurde jedoch die nicht-randomisierte, einarmige, offene, multizentrische, klinische Phase I/II-Studie IMPAACT 2014 identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Studien, die in dieser Nutzenbewertung berücksichtigt werden, mussten therapieerfahrene, mit HIV-1 infizierte Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg eingeschlossen, DOR/3TC/TDF gemäß Fachinformation verabreicht und mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt berichtet haben. Die Studiendauer wird aufgrund der pädiatrischen Indikation nicht eingeschränkt.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studie IMPAACT 2014 werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte inkl. Analysepläne und/oder Studienprotokolle bzw. veröffentlichte Nutzenbewertungen und Publikationen, aus denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Erteilung der Zulassungserweiterung von DOR/3TC/TDF für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind, und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen, stützt sich auf Daten der nicht-randomisierten, einarmigen, offenen, multizentrischen, klinischen Phase I/II-Studie IMPAACT 2014.

Die in diesem Dossier präsentierte Kohorte 2 (fünf Zentren in den Vereinigten Staaten von Amerika [United States of America, USA], Thailand und Südafrika) der Studie umfasst therapienaive und therapielerfahrene Jugendliche, die bis zu 96 Wochen lang einmal täglich oral mit der Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF behandelt werden. In diesem Dossier werden die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 07. Juli 2021 präsentiert (Tabelle 4-1). Dieser Datenschnitt umfasst für Kohorte 2 die Ergebnisse zur Wirksamkeit bis Woche 48 (letzte Patientenvsiste: 20. Januar 2021) sowie die Ergebnisse zur Sicherheit bis zum Datum des Datenschnitts, d. h. auch über Woche 48 hinaus. Die finale Auswertung ist nach 96 Wochen geplant. Die Ergebnisse der primären Analyse nach 24 Wochen werden im Anhang 4-G ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie IMPAACT 2014 zum Datenschnitt 07. Juli 2021 im Überblick (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2	Therapieerfahren N = 43	Gesamt N = 45
<u>Mortalität^a</u>			
<u>Gesamtüberleben</u>			
Patienten mit Ereignis, n (%)	0	0	0
<u>Morbidität^b</u>			
<u>Virologisches Ansprechen, n (%)^c</u>			
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	1 (50,0)	40 (93,0)	41 (91,1)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	1 (50,0)	40 (93,0)	41 (91,1)
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	1 (50,0)	42 (97,7)	43 (95,6)
Log ₁₀ -Veränderung (HIV-1-RNA) ^d	-2,1 [-5,8; 26,1]	-	-
<u>Immunologisches Ansprechen^d</u>			
CD4-Zellzahlen vs. Baseline, MW (SD)	175,0 (84,9)	75,5 (217,9)	80,1 (214,1)
CD4-Prozent vs. Baseline, MW (SD)	9,1 (2,3)	-0,9 (3,8)	-0,4 (4,2)
<u>Unerwünschte Ereignisse, n (%)^a</u>			
UE	2 (100,0)	43 (100,0)	45 (100,0)
SUE	0	2 (4,7)	2 (4,4)
Schwere UE (≥ Grad 3)	0	10 (23,3)	10 (22,2)
UE, die zum Therapieabbruch führten	0	1 (2,3)	1 (2,2)
a: Alle verfügbaren Daten bis zum Datenschnitt am 07. Juli 2021.			
b: Auswertung zu Woche 48			
c: FDA Snapshot-Ansatz			
d: Observed Failure-Analyse			
CD4: Cluster of Differentiation 4; FDA: Food and Drug Administration; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; MW: Mittelwert; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Die Studie IMPAACT 2014 demonstriert ein sehr gutes virologisches und immunologisches Ansprechen bei therapieerfahrenen HIV-1-infizierten Jugendlichen ab 12 Jahren durch DOR/3TC/TDF. Gleichzeitig wurde das gute Sicherheitsprofil der Fixdosiskombination belegt.

Mortalität

In der Studie IMPAACT 2014 verstarben keine Patienten. Dieses Ergebnis belegt den hohen medizinischen Nutzen von DOR/3TC/TDF in der Endpunktkategorie Mortalität bei Jugendlichen.

Morbidität

Therapieerfahrene Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die mit HIV-1 infiziert sind, hatten eine hohe virologische Ansprechrates (93,0 %) und ein sehr gutes immunologisches Ansprechen. Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen der Fixdosiskombination für die Endpunktkategorie Morbidität in einem Studiendesign, das die Anforderungen für pädiatrische Studien im Anwendungsgebiet umfassend erfüllt.

Nebenwirkungen

Die Studie IMPAACT 2014 belegt die Sicherheit und Verträglichkeit von DOR/3TC/TDF bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die mit HIV-1 infiziert sind. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei 22,2 % der Patienten beobachtet, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gab es nur bei zwei Patienten und lediglich ein Patient brach die Behandlung wegen eines Unerwünschten Ereignisses ab. Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen von DOR/3TC/TDF für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen in einem Studiendesign, das die Anforderungen für pädiatrische Studien im Anwendungsgebiet umfassend erfüllt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Mit DOR/3TC/TDF steht nun auch therapieerfahrenen Jugendlichen ab 12 Jahren mit einer HIV-1-Infektion eine Fixdosiskombination als weitere Therapieoption zur Verfügung, die mit DOR einen NNRTI der neuesten (zweiten) Generation enthält. DOR/3TC/TDF bietet eine dauerhafte Wirksamkeit, gute Verträglichkeit und kann unabhängig von Viruslast und Nahrungsaufnahme eingesetzt werden.

Im Gegensatz zu einigen anderen antiretroviralen Therapien (ART) führt DOR/3TC/TDF nur zu wenigen Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen und kann daher zusammen mit häufig verschriebenen Medikamenten eingenommen werden. Insbesondere ist eine gleichzeitige Einnahme von Antibiotika oder oralen Kontrazeptiva mit DOR/3TC/TDF möglich. Das gute Neben- und Wechselwirkungsprofil ist bei Jugendlichen wegen des frühen Krankheitsbeginns und der erforderlichen lebenslangen konstanten virologischen Suppression besonders wichtig. Die positiven Daten zur Reproduktionstoxizität und geringe Unerwünschte Ereignisse im

zentralen Nervensystem (ZNS) haben deshalb einen hohen Stellenwert. Zudem trägt die Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF (nur eine Tablette/Tag) maßgeblich zur Therapieadhärenz der jungen Patienten bei.

Vor dem Hintergrund des in der Studie IMPAACT 2014 gezeigten sehr guten virologischen und immunologischen Ansprechens sowie dem positiven Sicherheitsprofil kommt der Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF eine große Bedeutung für die Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher zu. DOR/3TC/TDF stellt für therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen, eine hoch wirksame und sehr gut verträgliche neue Therapieoption dar.

In diesem Dossier wird der hohe medizinische Nutzen von DOR/3TC/TDF in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen bei Jugendlichen, die mit HIV-1 infiziert sind, basierend auf den Ergebnissen der Studie IMPAACT 2014 überzeugend dargelegt. Die offene, einarmige Studie erfüllt die regulatorischen Anforderungen für pädiatrische Studien im Anwendungsgebiet umfassend. Der in der Studie IMPAACT 2014 in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gezeigte hohe medizinische Nutzen entspricht einem bedeutsamen Zusatznutzen, der aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns nicht quantifiziert werden kann. In der Gesamtschau wird für die Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber der zVT abgeleitet.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Die erstmalige Zulassung von DOR/3TC/TDF durch die Europäische Kommission erfolgte am 22. November 2018 für die Behandlung von Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind. Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel wurde die pädiatrische Studie IMPAACT 2014 (MK-1439-027) durchgeführt (1). Anhand der Ergebnisse dieser Studie erfolgte am 28. März 2022 die Erweiterung der Zulassung von DOR/3TC/TDF auf Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind, und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen. Die klinische Phase I/II-Studie wird in diesem Dossier präsentiert.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF (Delstrigo®) im Vergleich zur zVT für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen. Die HI Viren dürfen

keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder Tenofovir assoziiert sind (2).

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

Patientenpopulation

Die Fachinformation von DOR/3TC/TDF definiert das Anwendungsgebiet zur Behandlung pädiatrischer Patienten folgendermaßen:

Delstrigo ist angezeigt für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die HIV-1 infiziert sind, wobei die HI-Viren keine Mutationen aufweisen dürfen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind, und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofovirdisoproxil ausschließen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) (2).

Das Anwendungsgebiet umfasst therapieerfahrene Patienten.

Intervention

Das zu bewertende Arzneimittel DOR/3TC/TDF ist eine Fixdosiskombination aus DOR, TDF und 3TC. Die empfohlene Dosierung von DOR/3TC/TDF beträgt laut Fachinformation eine Tablette mit 100 mg DOR, 300 mg 3TC und 300 mg Tenofovirdisoproxilfumerat (entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil) einmal täglich oral unabhängig von der Nahrungsaufnahme (2).

Vergleichstherapie

Für das Anwendungsgebiet, welches nur therapieerfahrene Patienten umfasst, wurde folgende zVT festgelegt:

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

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Studientypen

Für die Bewertung der oben genannten Fragestellung wurden in der Literaturrecherche keine RCT identifiziert. Deshalb wird die Bewertung auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz vorgenommen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ 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.

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

Das untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die **Patientenpopulation** von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind. Entsprechend der zugelassenen Indikation, die auf den bisherigen Behandlungsverlauf Bezug nimmt („bei denen Toxizitäten aufgetreten waren“), erfolgt die Suche ausschließlich für therapieerfahrene Patienten.

Die **Prüfintervention** ist eine Therapie mit der Fixdosiskombination aus 100 mg DOR, 300 mg 3TC und 300 mg Tenofoviridisoproxilfumerat (entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil) einmal täglich. Dosierung und Anwendung von DOR/3TC/TDF müssen der Fachinformation entsprechen (2). Dabei ist es bei der Identifikation relevanter Studien jedoch unerheblich, ob die drei Wirkstoffe als Fixdosiskombination oder als Einzelwirkstoffe in freier Kombination gegeben wurden.

Für therapieerfahrene Patienten ist die **Vergleichsintervention** eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Es wird nach Studien gesucht, die mindestens einen **patientenrelevanten Endpunkt** aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen berichten.

Die **Studiendauer** wird aufgrund der pädiatrischen Indikation nicht eingeschränkt.

Es wird nach **RCT** mit einem direkten Vergleich von DOR/3TC/TDF mit der zVT gesucht.

Im Hinblick auf den **Publikationstyp** werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann.

Im Folgenden werden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien zu therapieerfahrenen Patienten tabellarisch dargestellt (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population der therapieerfahrenen Patienten

		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion ab 12 Jahren mit einem Gewicht ≥ 35 kg	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten < 12 Jahre oder ≥ 18 Jahre • HIV-1-negative Patienten • Gewicht < 35 kg • Therapienaive Patienten
2	Prüfintervention	Einmal täglich 100 mg DOR, 300 mg 3TC, 300 mg TDF ^a ,	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Intervention • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
3	Vergleichsintervention (RCT)	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Vergleichstherapie • Von der Fachinformation abweichende Dosierung oder Anwendung
4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
5	Studiendauer	Nicht eingeschränkt	Nicht eingeschränkt
6	Studientyp	RCT	Nicht zutreffend
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen ^b
<p>a: 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil</p> <p>b: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert wurden</p> <p>3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat)</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (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.

Bibliografische Literaturrecherche für randomisiert kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE, sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ über die Suchoberfläche Ovid. Die jeweilige Datenbank-adaptierte Suchstrategie wurde in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp „RCT“ wurde für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (3). Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken weist hinsichtlich des Studientyps keine Einschränkung auf. Es wurden zudem keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Alle Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), 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/arszneimittel-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 Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgten mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP), im Arzneimittelinformationssystem AMIce (ehemals AMIS) sowie über das Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA). Es wurden keinerlei Einschränkungen (z. B. bezüglich Studienphase, Studienstatus, Land, Zeitraum) vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B dokumentiert.

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 –ergebnissen¹. 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.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publicationen genannten Studienbezeichnungen verwendet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerteten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Einschlusskriterien erfüllen und somit themenrelevant sind. Diese Bewertung erfolgte in zwei Schritten: (1) Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierter Publikationen, (2) Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst; wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst; wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien wurden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die durch die Studienregistersuchen identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien, wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die aus den Recherchen auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente werden von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion gelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studiendokumente werden zusätzlich als Informationsquelle hinsichtlich Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik berücksichtigt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

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

Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen und in Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) beschriebenen, nicht-randomisierten, nicht kontrollierten Studie erfolgte anhand des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements (Item 1 bis 22) (4). Als Informationsquelle wurden der Studienbericht, das Studienprotokoll und der Statistische Analyseplan herangezogen (5). Der Patientenfluss gemäß Flow-Chart und die ausführliche Darstellung nach TREND werden in Anhang 4-E dargestellt.

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

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.

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.

Charakteristika der Studienpopulationen

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

- Geschlecht
- Alter
- Abstammung
- Gewicht
- Region
- Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Stadium
- Bisher erhaltene ART-Klassen
- Dauer der letzten ART
- Ausgangsviruslast
- Cluster of Differentiation 4 (CD4)-Zellzahl
- Prozentualer Anteil der CD4-Zellzahl
- Hepatitis-Status

Patientenrelevanz der Endpunkte

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (6). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (7).

Mortalität

Gesamtüberleben

Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (6).

Entsprechend ist das Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerfO anzusehen.

Im vorliegenden Dossier wird das Gesamtüberleben als Anteil während der Studie verstorbener Patienten basierend auf der Erfassung unerwünschter Ereignisse dargestellt.

Morbidität

Virologisches Ansprechen

Die Viruslast gibt die Menge an humanen Immundefizienzviren (HIV) im Blut an und ist ein Maß für die Krankheitsaktivität. Wie bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet HIV belegt, ist der Endpunkt Virologisches Ansprechen ein ausreichend valider Surrogatendpunkt für Erkrankungen / Tod, die erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) definieren, und ist deshalb ein akzeptierter Endpunkt in der frühen Nutzenbewertung (8, 9).

Das virologische Ansprechen ist in der Studie IMPAACT 2014 als Erreichen einer Viruslast von < 40 Kopien/ml, < 50 Kopien/ml sowie < 200 Kopien/ml der Plasma-HIV-1-Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid, RNA) definiert. Fehlende Werte werden primär gemäß dem Food and Drug Administration (FDA) Snapshot-Ansatz und sekundär nach der Observed Failure-Analyse behandelt (Definition siehe Absatz „Verwendete statistische Methoden“). Für therapienaive Patienten wird darüber hinaus die Log_{10} -Veränderung der Menge der Plasma-HIV-1-RNA dargestellt (gemäß Observed Failure-Analyse).

Immunologisches Ansprechen

Die CD4-Zellzahl ist ein wichtiger Hinweis auf den Zustand des Immunsystems des Patienten und hat für die Diagnostik und Therapieplanung der HIV-Infektion sowie für die Planung und

Ergebnisauswertung von Studien in der Indikation HIV-Infektion eine große Bedeutung (10). Die Absenkung der CD4-Zellzahl unter die physiologischen Normalwerte ist ein Indikator der Immundefizienz und Folge der schädigenden Wirkung des HIV durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren der CD4-Zelle (10). Wie bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet HIV belegt, ist der Endpunkt Immunologisches Ansprechen basierend auf der CD4-Zellzahl ein ausreichend valider Surrogatendpunkt für AIDS-definierende Erkrankungen / Tod (8–10).

Das immunologische Ansprechen wird in der Studie IMPAACT 2014 als Veränderung der CD4-Zellzahl (Zellen/mm³) und des prozentualen Anteils der CD4-Zellen jeweils gegenüber Baseline berichtet. Die Auswertungen erfolgen für therapie-naive und therapieerfahrene Patienten gemäß Observed Failure-Analyse.

Nebenwirkungen

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

Im vorliegenden Nutzendossier werden die Gesamtraten für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse sowie Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, dargestellt. Zusätzlich erfolgen Darstellungen nach Systemorganklasse (SOC) bzw. Preferred Term (PT) für Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, gemäß den Anforderungen der Dossiervorlage. Die Darstellung erfolgt als Anteil der Patienten mit mindestens einem entsprechenden Unerwünschten Ereignis im jeweiligen Zeitraum.

Verwendete statistische Methoden

Alle Endpunkte werden rein deskriptiv analysiert. Die Analysen erfolgen in der All-Treated-Population (alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben).

Für den Endpunkt Virologisches Ansprechen werden die Ergebnisse gemäß FDA Snapshot-Ansatz und gemäß Observed Failure-Analyse präsentiert:

- In der Analyse gemäß FDA Snapshot-Ansatz werden alle Patienten mit fehlenden Daten unabhängig von der Ursache als Therapieversager gewertet.
- In der Observed Failure-Analyse werden nur Patienten, die die Behandlung aufgrund von mangelnder Wirksamkeit oder aus nicht-behandlungsbedingten Gründen

abbrachen, als Therapieversager gewertet. Patienten mit fehlenden Daten aus anderen Gründen werden aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Veränderung gegenüber Baseline für Log₁₀-Plasma-HIV-1-RNA wird gemäß Observed Failure-Analyse analysiert.

Die Analyse des Endpunktes Immunologisches Ansprechen erfolgt gemäß Observed Failure-Analyse.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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

⁵ 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.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

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

Da nur eine für dieses Dossier relevante Studie vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Auf die Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird deshalb verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

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

In diesem Dossier werden keine Sensitivitätsanalysen dargestellt. Auf die Beschreibung der Methodik von Sensitivitätsanalysen wird deshalb verzichtet.

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 zur Identifizierung potenzieller Effektmotifikatoren können mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufdecken. Aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie IMPAACT 2014 sind Interaktionstests nicht durchführbar. Zudem sind Subgruppenanalysen bei kleinen Stichproben von geringer Aussagekraft. Bei der Studienpopulation von lediglich 45 Patienten in Kohorte 2 kann keine valide Interpretation der Ergebnisse erfolgen, weshalb auf Subgruppenanalysen verzichtet wird.

Aus diesem Grund wird auf die Beschreibung der Methodik von Subgruppenanalysen verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ 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 ist¹².

⁸ 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.

⁹ 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.

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

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

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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.*

Im vorliegenden Dossier werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Auf die Beschreibung der Methodik eines indirekten Vergleichs wird deshalb verzichtet.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ 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

¹⁵ 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 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Der Studienstatus ist zum 08. März 2022 abgebildet.

Es liegen keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel DOR/3TC/TDF vor, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiet (AWG) der HIV-1-Infektion bei therapieerfahrenen Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg durchgeführt wurden.

Die Darstellung der einarmigen Zulassungsstudie IMPAACT 2014 (MK-1439-027) erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen).

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 09. März 2022 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt.

Diese erzielte insgesamt 188 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 81) wurden die verbleibenden 107 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstracts wurden 106 Publikationen als nicht themenrelevant klassifiziert und ausgeschlossen.

Für die verbleibende Publikation (n = 1) ergab die Selektion der Studien für therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg mit HIV-1 keinen Treffer (Abbildung 4-1).

Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4 C1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

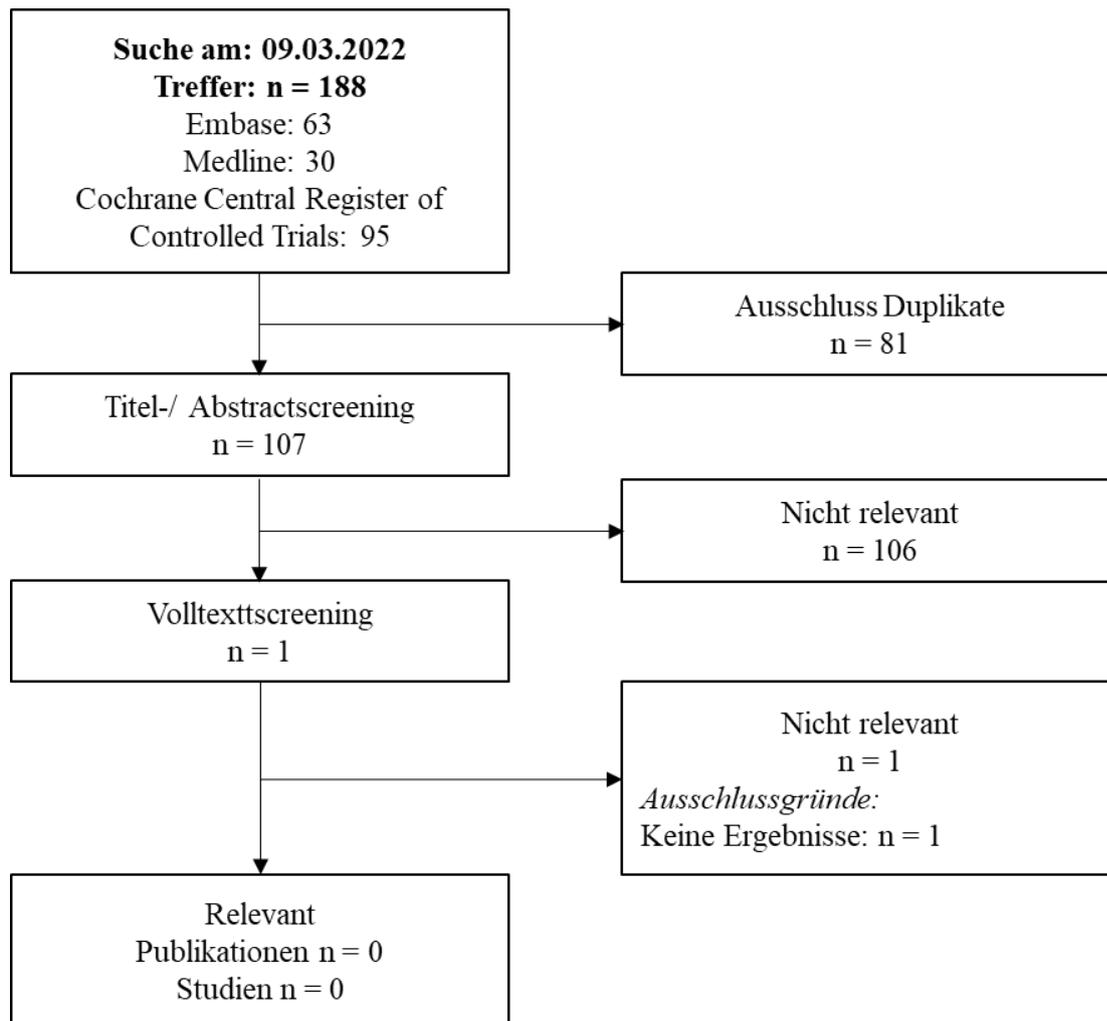


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Die Suche erfolgte am 01. März 2022 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die insgesamt 129 identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz bewertet.

Es konnte keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Behandlung therapieerfahrener Jugendlicher ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg mit HIV-1 identifiziert werden.

Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4 D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

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

Stand der Information: 01. März 2022.

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 4-3) 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.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA entfällt, da anderweitig keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Behandlung therapieerfahrener Jugendlicher ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg mit HIV-1 identifiziert wurden.

Tabelle 4-6: 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 4-6 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.

Stand der Information: 09. März 2022.

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.

Es liegen keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel DOR/3TC/TDF vor, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen AWG der HIV-1-Infektion bei therapieerfahrenen Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg durchgeführt wurden.

Auch konnten keine RCT durch die bibliografische Literaturrecherche (Abschnitt 4.3.1.1.2), die Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (Abschnitt 4.3.1.1.3) oder auf der Internetseite des G-BA (Abschnitt 4.3.1.1.4) identifiziert werden.

Die Darstellung der einarmigen Zulassungsstudie IMPAACT 2014 (MK-1439-027) erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen).

Tabelle 4-7: 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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-8: 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 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
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 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
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 4-12: 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird

davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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 4-13: 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 4-14: 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 4-15: 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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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.
- 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.

¹⁶ unbesetzt

- 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 -16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 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 4-17: 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						
Nicht zutreffend						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						
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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

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 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Die Erteilung der Zulassungserweiterung für DOR/3TC/TDF auf Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg stützt sich auf Daten der nicht-randomisierten, nicht vergleichenden, offenen, multizentrischen klinischen Phase I/II-Studie IMPAACT 2014 (Tabelle 4-27).

Auf eine Recherche nach Studien zu weiteren Untersuchungen im Anwendungsgebiet wird verzichtet, da aufgrund des nicht vergleichenden Studiendesigns der Zulassungsstudie IMPAACT 2014 ein direkter Vergleich oder ein indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator mit der zVT nicht durchführbar ist.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-27: 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. Datenschnitt	Therapiearme
IMPAACT 2014 (MK-1439-027) ^a	ja	ja	laufend	<u>Geschätzte Studiendauer:</u> 48 Monate Datenschnitte: 3 <u>Kohorte 1^a:</u> Einzeldosis plus 2 Wochen Nachbeobachtung <u>Kohorte 2:</u> Primäre Analyse: Woche 24 Weitere Analyse: Woche 48 Finale Analyse: Woche 96 <u>1. Datenschnitt:</u> 30. September 2020 (primäre Analyse nach Woche 24) <u>2. Datenschnitt:</u> 07. Juli 2021 <u>Wirksamkeit:</u> Analyse nach 48 Wochen (letzte Patientenvisite: 20. Januar 2021) <u>Nebenwirkungen:</u> Analyse über Woche 48 hinaus (alle verfügbaren Daten der Unerwünschten Ereignisse bis zum Datenschnitt am 07. Juli 2021)	<u>Kohorte 1^a:</u> 100 mg DOR ^b oral als Einzeldosis bei Studienbeginn (Tag 0) <u>Kohorte 2:</u> DOR/3TC/TDF einmal täglich von Tag 0 bis Woche 96 oral als Filmtablette ^c der Fixdosis-kombination mit 100 mg DOR, 300 mg 3TC und 300 mg TDF ^d
<p>a: Im vorliegenden Nutzendossier wird ausschließlich die Kohorte 2 betrachtet (Studienmedikation ist hier die Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF). Angaben zur Kohorte 1 dienen der Vollständigkeit zur Beschreibung der Studie</p> <p>b: Zusätzlich zur aktuellen Behandlung mit DTG oder RAL plus zwei NRTI</p> <p>c: Ein orales Granulat mit denselben Inhaltsstoffen stand ebenfalls zur Verfügung, wurde aber in der Studie bei keinem Patienten angewendet</p> <p>d: 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil</p> <p>3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RAL: Raltegravir; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat)</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-27 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.

Stand der Information: 08. März 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-27 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: 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
Nicht zutreffend	

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.

Nicht zutreffend.

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 4-27) 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 4-29: 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)
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 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-27) 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 4-30: 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 4-30 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-31: 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])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
einarmige Zulassungsstudie						
IMPAACT 2014	ja	ja	nein	ja (5, 11)	ja (12)	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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.

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

Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 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
IMPAACT 2014 ^a	Phase I/II, offen, einarmig, multizentrisch	Therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit HIV-1-Infektion < 18 Jahre, ≥ 35 kg	<u>Kohorte 1:</u> DOR-Einzeldosis, N = 9 <u>Kohorte 2:</u> DOR/3TC/TDF einmal täglich, N = 45	<u>Kohorte 1:</u> Einzeldosis plus 2 Wochen Nachbeobachtung <u>Kohorte 2:</u> Primäre Analyse: Woche 24 Weitere Analyse: Woche 48 Finale Analyse: Woche 96 <u>1. Datenschnitt:</u> 30. September 2020 (primäre Analyse nach Woche 24) <u>2. Datenschnitt:</u> 07. Juli 2021 <u>Wirksamkeit:</u> Analyse nach 48 Wochen (Letzte Patientenvisite: 20. Januar 2021) <u>Nebenwirkungen:</u> Analyse über Woche 48 hinaus	<u>Kohorte 1:</u> 4 Studienzentren in den USA <u>Kohorte 2:</u> 5 Studienzentren in USA, Thailand und Südafrika Studienperiode: Juli 2018 – noch laufend	<u>Kohorte 1:</u> Primäre Endpunkte: Pharmakokinetik: Einzeldosis AUC _{0-inf} , C _{max} , C ₂₄ von DOR Sicherheit: UE unabhängig vom Schweregrad UE ≥ Grad 3 ^b , SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, jeweils in Zusammenhang mit der Studienmedikation Tod <u>Kohorte 2:</u> Primäre Endpunkte: Sicherheit: UE unabhängig vom Schweregrad UE ≥ Grad 3 ^b , SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, jeweils in Zusammenhang mit der Studienmedikation

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

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
				(alle verfügbaren Daten der Unerwünschten Ereignisse bis zum Datenschnitt am 07. Juli 2021)	Tod Sekundäre Endpunkte: Virologisches Ansprechen: Plasma-HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml Plasma-HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml Log ₁₀ -Veränderung zu Baseline der Plasma-HIV-1-RNA- Menge (therapienaive Patienten) Immunologisches Ansprechen: Veränderung von CD4-Zellzahl und Prozent zu Baseline	
<p>a: Im vorliegenden Nutzendossier wird ausschließlich die Kohorte 2 betrachtet (Studienmedikation ist hier die Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF). Angaben zur Kohorte 1 dienen der Vollständigkeit zur Beschreibung der Studie</p> <p>b: Die Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wurden anhand der DAIDS-Tabelle zur Einstufung des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen bei Erwachsenen und Kindern eingestuft</p> <p>3TC: Lamivudin; AUC_{0-inf}: Fläche unter der Kurve von Null bis Unendlich; C₂₄: Plasmakonzentration des Arzneimittels, 24 Stunden nach der Dosis; CD4: Cluster of Difference 4; C_{max}: maximale beobachtete Wirkstoffkonzentration; DAIDS: Division of AIDS; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat); UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
IMPAACT 2014 ^a , Kohorte 1	Eine Filmtablette mit 100 mg DOR als Einzeldosis ^b	Nur therapieerfahrene (virologisch supprimierte) Patienten
IMPAACT 2014 ^a , Kohorte 2	Eine Filmtablette als FDC mit 100 mg DOR, 300 mg 3TC und 300 mg TDF ^c einmal täglich ^d	Der Einschluss in der Kohorte 2 (Phase II-Studie) begann zeitversetzt erst nach der Auswertung der PK- und Sicherheitsdaten der Kohorte 1.
<p>a: Im vorliegenden Nutzendossier wird ausschließlich die Kohorte 2 betrachtet (Studienmedikation ist hier die Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF). Angaben zur Kohorte 1 dienen der Vollständigkeit zur Beschreibung der Studie</p> <p>b: 100 mg DOR als Einzeldosis zusätzlich zur derzeitigen Behandlung mit DTG oder RAL plus zwei NRTI</p> <p>c: 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil</p> <p>d: Ein orales Granulat mit denselben Inhaltsstoffen stand ebenfalls zur Verfügung, wurde aber in der Studie bei keinem Patienten angewendet</p> <p>3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; FDC: Fixdosiskombination; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PK: Pharmakokinetik; RAL: Raltegravir; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat)</p>		

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: IMPAACT 2014 ^a	Kohorte 1	Kohorte 2			Gesamt
	N = 9 n (%)	Therapienaiv N = 2 n (%)	Therapie- erfahren N = 43 ^b n (%)	Kohorte 2, gesamt N = 45 ^b n (%)	N = 54 ^b n (%)
Geschlecht					
männlich	7 (77,8)	1 (50,0)	18 (41,9)	19 (42,2)	26 (48,1)
weiblich	2 (22,2)	1 (50,0)	25 (58,1)	26 (57,8)	28 (51,9)
Alter (Jahre)					
Mittelwert (SD)	14,3 (1,6)	15,5 (2,1)	15,0 (1,6)	15,0 (1,6)	14,9 (1,6)
Median	15,0	15,5	15,0	15,0	15,0
Abstammung					
Schwarz ^c	7 (77,8)	0	10 (23,3)	10 (22,2)	17 (31,5)
Weiß	2 (22,2)	0	0	0	2 (3,7)
Asiatisch	0	2 (100,0)	33 (76,7)	35 (77,8)	35 (64,8)
Gewicht (kg)					
Mittelwert (SD)	55,9 (15,8)	59,3 (8,4)	53,5 (7,9)	53,8 (8,0)	54,1 (9,5)
Median	48,7	59,3	51,5	51,6	51,5
Gewicht (Kategorie)					
35-< 45 kg	1 (11,1)	0	0	0	1 (1,9)
≥ 45 kg	8 (88,9)	2 (100,0)	43 (100,0)	45 (100,0)	53 (98,1)
Region					
Afrika	0	0	9 (20,9)	9 (20,0)	9 (16,7)
Asien/Pazifik	0	2 (100,0)	33 (76,7)	35 (77,8)	35 (64,8)
Nordamerika	9 (100,0)	0	1 (2,3)	1 (2,2)	10 (18,5)
WHO-Stadium					
Stadium 1	0	1 (50,0)	42 (97,7)	43 (95,6)	43 (79,6)
Stadium 2	0	1 (50,0)	1 (2,3)	2 (4,4)	2 (3,7)
Nicht zutreffend	9 (100,0)	0	0	0	9 (16,7)
Bisherige ART-Klassen					
NRTI	9 (100,0)	0	43 (100,0)	43 (95,6)	52 (96,3)
NNRTI	0	0	32 (74,4)	32 (71,1)	32 (59,3)
INSTI	9 (100,0)	0	1 (2,3)	1 (2,2)	10 (18,5)
PI	0	0	10 (23,3)	10 (22,2)	10 (18,5)
Nicht zutreffend	0	2 (100,0)	0	2 (4,4)	2 (3,7)
Dauer der letzten ART (Tage)					
Mittelwert (SD)	614,2 (511,3)	N/A	1882,3 (1649,6)	N = 43 1882,3 (1649,6)	N = 52 1662,8 (1586,4)
Median	613,0		1018,0	1018,0	938,0
Ausgangsviruslast: Plasma-HIV-1-RNA (log ₁₀ Kopien/ml)					
Mittelwert (SD)	1,6 (0,0)	5,8 (0,2)	1,6 (0,0)	1,8 (0,9)	1,7 (0,8)
Median	1,6	5,8	1,6	1,6	1,6

Studie: IMPAACT 2014 ^a	Kohorte 1	Kohorte 2			Gesamt
	N = 9 n (%)	Therapienaiv N = 2 n (%)	Therapie- erfahren N = 43 ^b n (%)	Kohorte 2, gesamt N = 45 ^b n (%)	N = 54 ^b n (%)
Ausgangsviruslast: Plasma-HIV-1-RNA (Kopien/ml)					
0-< 40	9 (100,0)	0	43 (100,0)	43 (95,6)	52 (96,3)
500.000-< 1.000.000	0	2 (100,0)	0	2 (4,4)	2 (3,7)
CD4-Zellzahl (Zellen/mm ³)			N = 42	N = 44	N = 53
Mittelwert (SD)	788,2 (203,9)	99,0 (21,2)	747,2 (254,0)	717,8 (283,1)	729,7 (270,9)
Median	760,0	99,0	715,0	713,0	716,0
CD4-Prozent (%)			N = 42	N = 44	N = 53
Mittelwert (SD)	36,2 (5,4)	7,6 (2,7)	34,3 (7,3)	33,1 (9,1)	33,6 (8,6)
Median	36,0	7,6	34,4	34,2	34,5
Hepatitis-Status					
Hepatitis B- und/oder C-positiv	N/A	0	0	0	0
Hepatitis B- und C- negativ	N/A	2 (100,0)	43 (100,0)	45 (100,0)	45 (83,3)
<p>a: Im vorliegenden Nutzendossier wird ausschließlich die Kohorte 2 betrachtet (Studienmedikation ist hier die Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF). Angaben zur Kohorte 1 dienen der Vollständigkeit zur Beschreibung der Studie</p> <p>b: Abweichende N-Werte werden in den jeweiligen Tabellenzeilen gesondert angeführt</p> <p>c: Oder afroamerikanisch</p> <p>3TC: Lamivudin; ART: antiretrovirale Therapie; CD4: Cluster of Differentiation 4; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INSTI: Integrase Strand Transfer Inhibitor; N/A: nicht zutreffend; NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat); WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>					

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.

Die Studie IMPAACT 2014 ist eine offene, internationale (Südafrika, Thailand, USA), multizentrische, nicht-vergleichende Phase I/II-Studie zur Untersuchung von DOR und der Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF bei Jugendlichen mit HIV-1-Infektion ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 35 kg. Die Studie wird in zwei Kohorten durchgeführt. Die Patienten in Kohorte 1 (Phase I, vier Zentren in den USA) erhielten eine Einzeldosis von 100 mg DOR zur Untersuchung von Pharmakokinetik und Sicherheit bei ausschließlich therapieerfahrenen (virologisch supprimierten) Jugendlichen. Die Prüfmedikation in Kohorte 1 wurde zusätzlich zur aktuellen Therapie mit Dolutegravir (DTG) oder Raltegravir (RAL) plus zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) verabreicht. Primäre Endpunkte in Kohorte 1 sind die Pharmakokinetik (Area under the curve über 24 Stunden [AUC_{0-inf}], Maximale beobachtete Wirkstoffkonzentration [C_{max}], Plasmakonzentration des Arzneimittels, 24 Stunden nach der Dosis [C_{24}]) von DOR und die Gesamtrate der Unerwünschten Ereignisse unabhängig vom Schweregrad und Toxizitätsendpunkte in Zusammenhang mit der Studienmedikation wie Schwere unerwünschte Ereignisse (\geq Grad 3), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, sowie Tod. Die Kohorte 1 untersuchte im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht das zu bewertende Arzneimittel DOR/3TC/TDF. Daher wird im Folgenden auf die weitere Darstellung von Kohorte 1 verzichtet.

In Kohorte 2 (Phase II, fünf Zentren in den USA, Thailand und Südafrika) werden sowohl therapienaive als auch therapieerfahrene Jugendliche 96 Wochen lang einmal täglich oral mit der Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF behandelt, um die Sicherheit und Anti-HIV-1-Effektivität in dieser Population zu demonstrieren (Tabelle 4-32, Tabelle 4-33). Die primäre Auswertung erfolgte nach 24 Wochen und wird im Anhang 4-G ergänzend dargestellt. In diesem Dossier werden die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 07. Juli 2021 präsentiert. Dieser Datenschnitt umfasst für Kohorte 2 die Ergebnisse zur Wirksamkeit bis Woche 48 (letzte Patientenvisite: 20. Januar 2021) sowie die Ergebnisse zur Sicherheit bis zum Datum des Datenschnitts, d. h. auch über Woche 48 hinaus. Die finale Auswertung ist nach 96 Wochen geplant.

Primäre Endpunkte in Kohorte 2 sind die Gesamtrate der Unerwünschten Ereignisse unabhängig vom Schweregrad und Toxizitätsendpunkte in Zusammenhang mit der Studienmedikation wie Unerwünschte Ereignisse \geq Grad 3 gemäß Division of AIDS (DAIDS), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, sowie Tod bis Woche 24. Sekundäre Endpunkte sind Virologisches Ansprechen und Immunologisches Ansprechen nach 24, 48 und 96 Wochen sowie die Unerwünschten Ereignisse nach 48 und 96 Wochen. Bei den Unerwünschten Ereignissen wurden alle verfügbaren Ereignisse bis zum Datenschnitt am 07. Juli 2021 (Nebenwirkungen über Woche 48 hinaus) berichtet. Da die Kohorte 2 der Studie IMPAACT 2014 das zu bewertende Arzneimittel DOR/3TC/TDF im vorliegenden Anwendungsgebiet untersucht, werden die Ergebnisse dieser Kohorte zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens in vorliegender Nutzenbewertung herangezogen.

Studienpopulation

In der Studie wurden 54 Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren behandelt (Tabelle 4-34). Davon entfielen neun auf die Kohorte 1 und 45 auf die Kohorte 2. Zwei der 45 Patienten der Kohorte 2 waren therapienaiv, die übrigen 43 waren therapieerfahren (virologisch supprimiert).

Kohorte 2

Die Kohorte 2 umfasste 45 Patienten, von denen 43 therapieerfahren (virologisch supprimiert) und zwei therapienaiv waren. 19 der 45 Patienten (42,2 %) waren männlich, das durchschnittliche Alter betrug zu Baseline 15,0 Jahre, zehn waren schwarz oder afroamerikanisch (22,2 %) und 35 asiatisch (77,8 %). Patienten der Kohorte 2 hatten ein mittleres Gewicht von 53,8 kg und wogen alle über 45 kg. 35 Patienten stammten aus Asien, neun aus Afrika und einer aus Nordamerika.

Therapienaive Patienten

Jeweils einer der beiden therapienaiven Patienten war zu Baseline im WHO-Stadium 1 bzw. 2. Die Zahl der RNA-Kopien pro Milliliter im Plasma lag zwischen 500.000 und 1.000.000, die durchschnittliche CD4-Zellzahl betrug 99,0 Zellen/mm³ (mittlerer prozentualer CD4-Anteil: 7,6 %).

Therapieerfahrene Patienten

42 Patienten (97,7 %) waren zu Baseline im WHO-Stadium 1 (einer im WHO-Stadium 2). Alle 43 Patienten hatten bereits eine ART mit NRTI erhalten, 32 (74,4 %) auch mit NNRTI. Einen Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTI) hatte lediglich ein Patient erhalten und 10 (23,3 %) waren mit einem Protease-Inhibitor (PI) behandelt worden. Die letzte ART hatte durchschnittlich 1882,3 Tage gedauert. Bei allen 43 Patienten lag die Zahl der Plasma-HIV-1-RNA-Kopien unter 40/ml und damit unter Nachweisgrenze. Die mittlere CD4-Zellzahl betrug 747,2/mm³ (mittlerer prozentualer CD4-Anteil: 34,3 %).

Beobachtungsdauer

44 der 45 Patienten wurden mindestens bis zum Datenschnitt zu Woche 48 behandelt. Lediglich ein Patient beendete die Studienbehandlung mit DOR/3TC/TDF vorzeitig (zwischen Woche 8 und Woche 16). Im Gesamtzeitraum, der im 48-Wochenbericht erfassten Sicherheitsdaten auch über Woche 48 hinaus, wurden drei weitere Behandlungsabbrüche nach Woche 48 berichtet (einmal wegen eines unerwünschten Ereignisses, einmal wegen Non-Compliance, ein weiterer Behandlungsabbruch wegen Schwangerschaft).

Die Compliance der Studienteilnehmer mit der Studienintervention bis Woche 24 (bewertet anhand eines Fragebogens zur Adhärenz) war ebenfalls sehr hoch. 33 Patienten (73,3 %) hatten eine Compliance von 100 %, bei den restlichen zwölf Patienten (26,7 %) lag die Compliance-Rate zwischen 90 % und 99 %. Entsprechende Angaben zum Datenschnitt zu Woche 48 liegen nicht vor.

Datenschnitt

In diesem Dossier werden die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 07. Juli 2021 präsentiert. Dieser Datenschnitt umfasst die gesamten Ergebnisse für Kohorte 1 bis Woche 2 sowie für Kohorte 2 die Ergebnisse zur Wirksamkeit bis Woche 48 (letzte Patientenvisite: 20. Januar 2021) sowie die Ergebnisse zur Sicherheit bis zum Datum des Datenschnitts, d. h. auch über Woche 48 hinaus.

Die Studie ist aktuell laufend und wird weiter fortgesetzt. Der finale Datenschnitt ist nach 96 Wochen geplant.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die deutsche Versorgungsrealität und der deutsche Versorgungskontext wurde in der Studie IMPAACT 2014 ausreichend repräsentiert.

1. Die in der Studie IMPAACT 2014 eingesetzten Wirkstoffe, Dosierungen sowie die Darreichungsform entsprechen den jeweiligen Fachinformationen (2, 13).
2. Basierend auf einer bei Erwachsenen durchgeführten populationspharmakokinetischen Analyse zu DOR bei Probanden und HIV-1-infizierten Patienten zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit bezüglich der Pharmakokinetik von DOR. Diese Analyse berücksichtigte zusätzlich zur Einzeldosis DOR auch die Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF (2, 14).
3. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie entsprechen dem deutschen Versorgungskontext. Die Patientencharakteristika sind mit Ausnahme der Abstammung mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar. Die Unterschiede bei der Abstammung sprechen jedoch nicht gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
IMPAACT 2014	N/A	N/A	nein	nein	ja	ja	hoch
N/A: nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie IMPAACT 2014 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studie. Eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung entfällt. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Laut Dossievorlage gelten die Ergebnisse solcher Studien aufgrund des Studiendesigns generell als hoch verzerrt (Tabelle 4-35).

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

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

Studie	Mortalität ^a	Morbidität		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
		Virologisches Ansprechen	Immuno-logisches Ansprechen		
IMPAACT 2014 ^b	ja	ja	ja	nein	ja
a: Todesfälle erhoben im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse					
b: Angaben zu den Endpunkten beziehen sich auf Kohorte 2					

4.3.2.3.3.1 Endpunktkategorie Mortalität

4.3.2.3.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IMPAACT 2014	<p>Das Gesamtüberleben war kein prädefinierter Endpunkt in der Studie IMPAACT 2014. Mögliche Todesfälle wurden jedoch als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst. Die präsentierte Analyse umfasst alle verfügbaren Daten der Unerwünschten Ereignisse zwischen Baseline und dem Datenschnitt am 07. Juli 2021.</p> <p>Der Endpunkt wird in der All-Treated-Population (alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) rein deskriptiv analysiert.</p> <p>Der Datenschnitt erfolgte am 07. Juli 2021. Die Auswertungen der primären Datenanalyse zu Woche 24 (30. September 2020) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G.</p>

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.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMPAACT 2014	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Das Gesamtüberleben ist objektiv und frei von subjektiven Einflüssen bestimmbar. Deshalb ist auch in einer unverblindeten, nicht-kontrollierten Studie eine unverzerrte Bewertung dieses Endpunkts möglich. Da weiterhin keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert wurden, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Studie IMPAACT 2014 als niedrig bewertet (Tabelle 4-38).

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2 n (%)	Therapieerfahren N = 43 n (%)	Gesamt N = 45 n (%)
Patienten mit Ereignis	0	0	0
Quellen: (5, 11)			

In der Studie IMPAACT 2014 wurden keine Todesfälle berichtet (Tabelle 4-39).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 näher ausgeführt, wird die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben angesehen.

4.3.2.3.3.2 Endpunktkategorie Morbidität

4.3.2.3.3.2.1 Endpunkt Virologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Virologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IMPAACT 2014	<p>Der Endpunkt Virologisches Ansprechen ist als der Anteil der Patienten mit Plasma-HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml, < 50 Kopien/ml sowie < 200 Kopien/ml definiert. Es werden die Ergebnisse gemäß FDA Snapshot-Ansatz und gemäß Observed Failure-Analyse zum Zeitpunkt Woche 48 präsentiert. Für therapienaive Patienten wird darüber hinaus die Log₁₀-Veränderung der Plasma-HIV-1-RNA-Menge dargestellt (Observed Failure-Analyse).</p> <p>In der Analyse gemäß FDA Snapshot-Ansatz werden alle Patienten mit fehlenden Daten unabhängig von der Ursache als Therapieversager gewertet.</p> <p>In der Observed Failure-Analyse werden nur Patienten, die die Behandlung aufgrund von mangelnder Wirksamkeit (Protokoll-definiertes virologisches Therapieversagen: 2 aufeinanderfolgende Plasma-HIV-1-RNA-Tests ≥ 200 Kopien/ml) oder aus nicht-behandlungsbedingten Gründen abbrechen, als Therapieversager gewertet. Patienten mit fehlenden Daten aus anderen Gründen werden aus der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Der Endpunkt wird in der All-Treated-Population (alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) rein deskriptiv analysiert.</p> <p>Die letzte Patientenvisite zu Woche 48 erfolgte am 20. Januar 2021. Die Auswertungen der primären Datenanalyse zu Woche 24 (30. September 2020) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G.</p>
FDA: Food and Drug Administration; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; 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.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Virologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMPAACT 2014	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Das virologische Ansprechen ist jedoch objektiv und frei von subjektiven Einflüssen bestimmbar und sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Aufgrund der standardisierten Erhebung sowie der hohen Wirksamkeit der untersuchten Intervention (Ansprechraten von annähernd 100 %) ist auch mit einer nicht-kontrollierten Studie eine zuverlässige Einstufung der Effektivität möglich. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Virologisches Ansprechen für die Studie IMPAACT 2014 wird deshalb als niedrig bewertet (Tabelle 4-41).

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2		Therapieerfahren N = 43		Gesamt N = 45	
	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]
FDA Snapshot-Ansatz						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	40/43	93,0 [80,9; 98,5]	41/45	91,1 [78,8; 97,5]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	40/43	93,0 [80,9; 98,5]	41/45	91,1 [78,8; 97,5]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	42/43	97,7 [87,7; 99,9]	43/45	95,6 [84,9; 99,5]
Observed Failure-Analyse						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	40/42	95,2 [83,8; 99,4]	41/44	93,2 [81,3; 98,6]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	40/42	95,2 [83,8; 99,4]	41/44	93,2 [81,3; 98,6]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	42/42	100,0 [91,6; 100,0]	43/44	97,7 [88,0; 99,9]
FDA: Food and Drug Administration; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; KI: Konfidenzintervall; RNA: Ribonukleinsäure Quellen: (5, 11)						

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen (Plasma-HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml) gemäß FDA Snapshot-Ansatz aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2 n (%)	Therapieerfahren N = 43 n (%)	Gesamt N = 45 n (%)
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	1 (50,0)	40 (93,0)	41 (91,1)
HIV-1-RNA ≥ 40 Kopien/ml	1 (50,0)	2 (4,7)	3 (6,7)
Keine virologischen Daten	0	1 (2,3)	1 (2,2)
Abbruch wegen UE oder Tod	0	0	0
Abbruch wegen anderer Gründe, aber unter Schwellenwert	0	1 (2,3)	1 (2,2)
Fehlende Daten, aber in der Studie	0	0	0
FDA: Food and Drug Administration; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RNA: Ribonukleinsäure;			

UE: Unerwünschtes Ereignis

Quellen: (5, 11)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen (Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) gemäß FDA Snapshot-Ansatz aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2 n (%)	Therapieerfahren N = 43 n (%)	Gesamt N = 45 n (%)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	1 (50,0)	40 (93,0)	41 (91,1)
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml	1 (50,0)	2 (4,7)	3 (6,7)
Keine virologischen Daten	0	1 (2,3)	1 (2,2)
Abbruch wegen UE oder Tod	0	0	0
Abbruch wegen anderer Gründe, aber unter Schwellenwert	0	1 (2,3)	1 (2,2)
Fehlende Daten, aber in der Studie	0	0	0

FDA: Food and Drug Administration; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RNA: Ribonukleinsäure;
UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: (5, 11)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen (Plasma-HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml) gemäß FDA Snapshot-Ansatz aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2 n (%)	Therapieerfahren N = 43 n (%)	Gesamt N = 45 n (%)
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	1 (50,0)	42 (97,7)	43 (95,6)
HIV-1-RNA ≥ 200 Kopien/ml	1 (50,0)	0	1 (2,2)
Keine virologischen Daten	0	1 (2,3)	1 (2,2)
Abbruch wegen UE oder Tod	0	0	0
Abbruch wegen anderer Gründe, aber unter Schwellenwert	0	1 (2,3)	1 (2,2)
Fehlende Daten, aber in der Studie	0	0	0

FDA: Food and Drug Administration; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RNA: Ribonukleinsäure;
UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: (5, 11)

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen basierend auf dem Anteil der Patienten mit Plasma-HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml, < 50 Kopien/ml und < 200 Kopien/ml im Zeitverlauf gemäß FDA Snapshot-Ansatz aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2		Therapieerfahren N = 43		Gesamt N = 45	
	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]
Woche 0						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	43/43	100,0 [91,8; 100,0]	43/45	95,6 [84,9; 99,5]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	43/43	100,0 [91,8; 100,0]	43/45	95,6 [84,9; 99,5]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	43/43	100,0 [91,8; 100,0]	43/45	95,6 [84,9; 99,5]
Woche 2						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	39/43	90,7 [77,9; 97,4]	39/45	86,7 [73,2; 94,9]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	39/43	90,7 [77,9; 97,4]	39/45	86,7 [73,2; 94,9]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	39/43	90,7 [77,9; 97,4]	39/45	86,7 [73,2; 94,9]
Woche 4						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	42/43	97,7 [87,7; 99,9]	42/45	93,3 [81,7; 98,6]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	42/43	97,7 [87,7; 99,9]	42/45	93,3 [81,7; 98,6]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	43/43	100,0 [91,8; 100,0]	43/45	95,6 [84,9; 99,5]
Woche 8						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	39/43	90,7 [77,9; 97,4]	39/45	86,7 [73,2; 94,9]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	39/43	90,7 [77,9; 97,4]	39/45	86,7 [73,2; 94,9]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	40/43	93,0 [80,9; 98,5]	40/45	88,9 [75,9; 96,3]
Woche 12						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	40/43	93,0 [80,9; 98,5]	40/45	88,9 [75,9; 96,3]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	40/43	93,0 [80,9; 98,5]	40/45	88,9 [75,9; 96,3]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	41/43	95,3 [84,2; 99,4]	42/45	93,3 [81,7; 98,6]
Woche 16						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	35/43	81,4 [66,6; 91,6]	36/45	80,0 [65,4; 90,4]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	35/43	81,4 [66,6; 91,6]	36/45	80,0 [65,4; 90,4]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	2/2	100,0 [15,8; 100,0]	38/43	88,4 [74,9; 96,1]	40/45	88,9 [75,9; 96,3]
Woche 24						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	41/43	95,3 [84,2; 99,4]	42/45	93,3 [81,7; 98,6]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	41/43	95,3 [84,2; 99,4]	42/45	93,3 [81,7; 98,6]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	42/43	97,7 [87,7; 99,9]	43/45	95,6 [84,9; 99,5]
Woche 48						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	40/43	93,0 [80,9; 98,5]	41/45	91,1 [78,8; 97,5]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	40/43	93,0 [80,9; 98,5]	41/45	91,1 [78,8; 97,5]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	42/43	97,7 [87,7; 99,9]	43/45	95,6 [84,9; 99,5]
FDA: Food and Drug Administration; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; KI: Konfidenzintervall; RNA: Ribonukleinsäure Quellen: (5, 11)						

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline für Log₁₀-Plasma-HIV-1-RNA im Zeitverlauf für therapienaive Patienten gemäß Observed Failure-Analyse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Visite	n	Mittlerer Baselinewert	Mittlere Veränderung [95 %-KI]
Woche 2	2	5,8	-2,0 [-3,8; -0,3]
Woche 4	2	5,8	-2,2 [-5,8; 2,3]
Woche 8	2	5,8	-2,8 [-5,8; 6,7]
Woche 12	2	5,8	-3,6 [-5,8; 1,2]
Woche 16	2	5,8	-3,9 [-5,8; 1,7]
Woche 24	2	5,8	-2,6 [-5,8; 19,0]
Woche 48	2	5,8	-2,1 [-5,8; 26,1]

HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; KI: Konfidenzintervall; RNA: Ribonukleinsäure
Quellen: (5, 11)

Die Analysen demonstrieren das hohe virologische Ansprechen durch DOR/3TC/TDF bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind (Tabelle 4-42, Tabelle 4-43, Tabelle 4-44 und Tabelle 4-45).

Basierend auf dem FDA Snapshot-Ansatz blieben 41 der 43 therapieerfahrenen Patienten (95,3 %) in Woche 24 virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). In Woche 48 waren dies weiterhin 93,0 % (40 der 43 therapieerfahrenen Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Insgesamt konnte die weitaus überwiegende Mehrheit dieser Patienten nach 48 Wochen Behandlung ihre Plasma-HIV-1-RNA-Kopienzahl unter den jeweiligen Schwellenwerten von < 40/< 50/< 200 Kopien/ml halten. Bei einer, gemäß FDA Snapshot-Ansatz als Therapieversagerin gewerteten Patientin lagen zu Woche 48 keine virologischen Daten vor. Diese Patientin brach die Behandlung nach 8 Wochen aufgrund einer Schwangerschaft ab. Zu diesem Zeitpunkt hatte sie jedoch weniger als 40 Plasma-HIV-1-RNA-Kopien/ml (Tabelle 4-46).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 näher ausgeführt, wird die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben angesehen.

4.3.2.3.3.2 Endpunkt Immunologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Immunologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IMPAACT 2014	<p>Der Endpunkt Immunologisches Ansprechen umfasst die Veränderungen der absoluten CD4-Zellzahlen und des prozentualen Anteils der CD4-Zellzahlen unter der antiretroviralen Therapie mit DOR/3TC/TDF nach 4, 12, 24 und 48 Wochen im Vergleich zu Baseline gemäß Observed Failure-Analyse bei therapie-naiven und therapieerfahrenen Patienten.</p> <p>In der Observed Failure-Analyse werden nur Patienten, die die Behandlung aufgrund von mangelnder Wirksamkeit oder aus nicht-behandlungsbedingten Gründen abbrechen, als Therapieversager gewertet. Patienten mit fehlenden Daten aus anderen Gründen werden aus der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Der Endpunkt wird in der All-Treated-Population (alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) rein deskriptiv analysiert.</p> <p>Die letzte Patientenvisite zu Woche 48 erfolgte am 20. Januar 2021. Die Auswertungen der primären Datenanalyse zu Woche 24 (30. September 2020) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G.</p>
3TC: Lamivudin; CD4: Cluster of Differentiation 4; DOR: Doravirin; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat)	

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.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Immunologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMPAACT 2014	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Das immunologische Ansprechen ist jedoch objektiv und frei von subjektiven Einflüssen bestimmbar und sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Aufgrund der standardisierten Erhebung sowie der hohen Wirksamkeit der untersuchten Intervention ist auch mit einer nicht-kontrollierten Studie eine zuverlässige Einstufung der Effektivität möglich. Das Verzerrungspotenzial für den

Endpunkt Immunologisches Ansprechen für die Studie IMPAACT 2014 wird deshalb als niedrig bewertet (Tabelle 4-49).

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Immunologisches Ansprechen basierend auf der absoluten Veränderung der CD4-Zellzahlen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Observed Failure-Analyse (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014						Veränderung zu Baseline			
	ART- Klassifikation	N	Zeitpunkt	n	Baseline Median	Baseline Mittelwert	Mittelwert [95 %-KI]	SD	Median [Q1, Q3]
Therapienaiv	2	Baseline	2	99,0	99,0				
		Woche 4	2	99,0	99,0	251,5 [-99,0; 677,2]	47,4	251,5 [218,0; 285,0]	
		Woche 12	2	99,0	99,0	251,0 [162,1; 339,9]	9,9	251,0 [244,0; 258,0]	
		Woche 24	2	99,0	99,0	203,5 [-99,0; 578,3]	41,7	203,5 [174,0; 233,0]	
		Woche 48	2	99,0	99,0	175,0 [-99,0; 937,4]	84,9	175,0 [115,0; 235,0]	
Therapie- erfahren	43	Baseline	42	715,0	747,2				
		Woche 4	42	715,0	747,2	27,0 [-26,2; 80,2]	170,8	10,4 [-86,0; 140,0]	
		Woche 12	41	714,0	739,3	-6,5 [-58,2; 45,1]	163,7	-4,0 [-80,0; 99,0]	
		Woche 24	41	714,0	739,3	79,0 [12,7; 145,3]	210,1	88,0 [-34,0; 216,0]	
		Woche 48	41	714,0	739,3	75,5 [6,7; 144,3]	217,9	59,0 [-63,0; 177,0]	
Gesamt	45	Baseline	44	713,0	717,8				
		Woche 4	44	713,0	717,8	37,2 [-15,5; 90,0]	173,5	17,0 [-80,0; 162,0]	
		Woche 12	43	712,0	709,5	5,4 [-46,6; 57,4]	169,0	-4,0 [-80,0; 129,0]	
		Woche 24	43	712,0	709,5	84,8 [21,1; 148,4]	206,8	101,0 [-34,0; 217,0]	
		Woche 48	43	712,0	709,5	80,1 [14,2; 146,0]	214,1	64,0 [-63,0; 217,0]	

ART: antiretrovirale Therapie; CD4: Cluster of Differentiation 4; KI: Konfidenzintervall; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil;
SD: Standardabweichung
Quellen: (5, 11)

Die mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl von Baseline bis Woche 48 betrug 75,5 Zellen/mm³ bei den therapieerfahrenen Patienten sowie 175,0 Zellen/mm³ bei den therapienaiven Patienten (Tabelle 4-50). Die CD4-Zellzahl wurde somit bei den therapieerfahrenen Patienten während der Beobachtungsperiode im Vergleich zu Baseline aufrechterhalten, wobei leichte Erhöhungen der CD4-Zellzahlen beobachtet wurden. Bei den zwei therapienaiven Patienten nahm die CD4-Zellzahl zwischen Baseline und Woche 48 zu, wobei zwischen Woche 24 und 48 ein Rückgang der CD4-Zellzahl zu beobachten war (absolute CD4-Zellzahlen [Mittelwert] Woche 24: 302,5 Zellen/mm³; Woche 48: 274,0 Zellen/mm³).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Immunologisches Ansprechen basierend auf der Veränderung des prozentualen Anteils der CD4-Zellzahlen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Observed Failure-Analyse (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014						Veränderung zu Baseline			
	ART- Klassifikation	N	Zeitpunkt	n	Baseline Median	Baseline Mittelwert	Mittelwert [95 %-KI]	SD	Median [Q1, Q3]
Therapienaiv	2	Baseline	2	7,6	7,6				
		Woche 4	2	7,6	7,6	5,1 [-7,6; 20,9]	1,8	5,1 [3,8; 6,3]	
		Woche 12	2	7,6	7,6	7,9 [-7,6; 25,7]	2,0	7,9 [6,5; 9,3]	
		Woche 24	2	7,6	7,6	7,3 [-7,6; 23,1]	1,8	7,3 [6,0; 8,5]	
		Woche 48	2	7,6	7,6	9,1 [-7,6; 29,4]	2,3	9,1 [7,5; 10,7]	
Therapieerfahren	43	Baseline	42	34,4	34,3				
		Woche 4	42	34,4	34,3	-0,6 [-1,8; 0,7]	3,9	0,0 [-3,4; 1,9]	
		Woche 12	41	34,3	34,1	-2,5 [-3,7; -1,4]	3,7	-2,1 [-3,2; -0,1]	
		Woche 24	41	34,3	34,1	-1,9 [-3,2; -0,7]	3,9	-1,9 [-3,2; 0,6]	
		Woche 48	41	34,3	34,1	-0,9 [-2,1; 0,3]	3,8	-0,6 [-2,7; 1,4]	
Gesamt	45	Baseline	44	34,2	33,1				
		Woche 4	44	34,2	33,1	-0,3 [-1,5; 0,9]	4,0	0,2 [-2,8; 2,3]	
		Woche 12	43	34,1	32,9	-2,1 [-3,4; -0,8]	4,2	-2,0 [-3,2; 0,0]	
		Woche 24	43	34,1	32,9	-1,5 [-2,8; -0,2]	4,3	-1,7 [-3,2; 1,1]	
		Woche 48	43	34,1	32,9	-0,4 [-1,7; 0,9]	4,2	-0,6 [-2,7; 2,6]	

ART: antiretrovirale Therapie; CD4: Cluster of Differentiation 4; KI: Konfidenzintervall; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil;
SD: Standardabweichung
Quellen: (5, 11)

Der prozentuale Anteil der CD4-Zellzahlen von Baseline bis Woche 48 betrug -0,9 % bei den therapieerfahrenen Patienten sowie 9,1 % bei den therapienaiven Patienten (Tabelle 4-51). Der prozentuale Anteil der CD4-Zellzahlen wurde somit während der Beobachtungsperiode im Vergleich zu Baseline bei therapieerfahrenen Patienten aufrechterhalten. Bei den beiden therapienaiven Patienten nahm der prozentuale Anteil der CD4-Zellzahlen zwischen Baseline und Woche 48 zu.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 näher ausgeführt, wird die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben angesehen.

4.3.2.3.3 Endpunktkategorie Nebenwirkungen

4.3.2.3.3.1 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IMPAACT 2014	<p>Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde vom Patienten oder ggf. durch einen Betreuer, Stellvertreter oder den gesetzlichen Vertreter des Patienten berichtet. Die präsentierte Analyse umfasst alle verfügbaren Daten der Unerwünschten Ereignisse zwischen Baseline und dem Datenschnitt am 07. Juli 2021.</p> <p>Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (DAIDS Grad ≥ 3) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten • Tod • Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) bzw. Preferred Terms (PT) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 24.0), die bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind • Schwere unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC bzw. PT gemäß MedDRA, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind <p>Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis der o. g. Kategorien aufgetreten ist.</p> <p>Der Endpunkt wird in der All-Treated-Population (alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) rein deskriptiv analysiert.</p> <p>Der Datenschnitt erfolgte am 07. Juli 2021. Die Auswertungen der primären Datenanalyse zu Woche 24 (30. September 2020) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G.</p>
<p>DAIDS: Division of AIDS; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse</p>	

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.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMPAACT 2014	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-To-Treat						

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Auch bei der Erfassung unerwünschter Ereignisse können Verzerrungen aufgrund der Kenntnis der Behandlungszuteilung nicht ausgeschlossen werden. Außerdem war in dieser unverblindeten, nicht-kontrollierten Studie kein Vergleich gegenüber der zVT möglich. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der Studie IMPAACT 2014 wird deshalb als hoch bewertet (Tabelle 4-53).

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiiv N = 2 n (%) [95 %-KI]	Therapieerfahren N = 43 n (%) [95 %-KI]	Gesamt N = 45 n (%) [95 %-KI]
Patienten mit UE	2 (100,0) [15,8; 100]	43 (100,0) [91,8; 100]	45 (100,0) [92,1; 100]
Patienten mit SUE	0 (0) [0; 84,2]	2 (4,7) [0,6; 15,8]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Patienten mit einem schweren UE (DAIDS \geq Grad 3)	0 (0) [0; 84,2]	10 (23,3) [11,8; 38,6]	10 (22,2) [11,2; 37,1]
Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	0 (0) [0; 84,2]	1 (2,3) [0,1; 12,3]	1 (2,2) [0,1; 11,8]
Patienten, die wegen eines UE verstorben sind	0 (0) [0; 84,2]	0 (0) [0; 8,2]	0 (0) [0; 7,9]
DAIDS: Division of AIDS; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis Quellen: (5, 11)			

Alle Patienten der Kohorte 2 hatten in der Studie IMPAACT 2014 bis zum Datenschnitt am 07. Juli 2021 ein Unerwünschtes Ereignis. Ein Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde jedoch nur bei zwei therapieerfahrenen Patienten berichtet. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei zehn therapieerfahrenen Patienten (22,2 % der Patienten der Kohorte 2) berichtet. Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, wurde nur bei einem therapieerfahrenen Patienten berichtet, dabei handelte es sich jedoch nicht um ein Arzneimittel-bedingtes unerwünschtes Ereignis. In Kohorte 2 wurde lediglich ein Arzneimittel-bedingtes unerwünschtes Ereignis bei einem therapienaiven Patienten beobachtet, welches jedoch als nicht schwerwiegend eingestuft wurde (Grad 1) und keine Auswirkung auf die Studienmedikation hatte (Tabelle 4-54).

Die mediane Expositionsdauer betrug in dieser Analyse 590 Tage (Bereich: 57 bis 651 Tage). Die mittlere Expositionsdauer betrug $559,7 \pm 98,4$ Tage. Bei einem Patienten lag die Behandlungsdauer zwischen > 8 Wochen und ≤ 24 Wochen, bei 2 Patienten lag die Behandlungsdauer zwischen > 48 Wochen und ≤ 64 Wochen, bei 14 Patienten zwischen > 64 Wochen und ≤ 80 Wochen und bei 28 Patienten > 80 Wochen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mehr als 10 % der Patienten aufgetreten sind, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2 n (%)	Therapieerfahren N = 43 n (%)	Gesamt N = 45 n (%)
SOC Gastrointestinale Erkrankungen PT Diarrhoe	1 (50,0) 1 (50,0)	7 (16,3) 4 (9,3)	8 (17,8) 5 (11,1)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	8 (18,6)	8 (17,8)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (50,0)	12 (27,9)	13 (28,9)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	5 (11,6)	5 (11,1)
SOC Untersuchungen	2 (100,0)	42 (97,7)	44 (97,8)
PT ALT-Erhöhung	0	20 (46,5)	20 (44,4)
PT AST-Erhöhung	0	13 (30,2)	13 (28,9)
PT AP-Erhöhung	0	11 (25,6)	11 (24,4)
PT Bikarbonat-Abnahme	1 (50,0)	11 (25,6)	12 (26,7)
PT Cholesteroll-Erhöhung	0	6 (14,0)	6 (13,3)
PT Kreatinin-Erhöhung	1 (50,0)	17 (39,5)	18 (40,0)
PT Glucose-Erhöhung	1 (50,0)	6 (14,0)	7 (15,6)
PT Kalium-Abnahme	0	9 (20,9)	9 (20,0)
PT Blutdruck-Erhöhung	0	8 (18,6)	8 (17,8)
PT Natrium-Abnahme	0	6 (14,0)	6 (13,3)
PT CO ₂ -Abnahme	0	11 (25,6)	11 (24,4)
PT eGFR-Abnahme	1 (50,0)	21 (48,8)	22 (48,9)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2 n (%)	Therapieerfahren N = 43 n (%)	Gesamt N = 45 n (%)
PT Hämoglobin-Abnahme	1 (50,0)	6 (14,0)	7 (15,6)
Lipase-Erhöhung	1 (50,0)	5 (11,6)	6 (13,3)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (50,0)	9 (20,9)	10 (22,2)
SOC Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	0	6 (14,0)	6 (13,3)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1 (50,0)	9 (20,9)	10 (22,2)
PT Kopfschmerzen	1 (50,0)	8 (18,6)	9 (20,0)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (50,0)	9 (20,9)	10 (22,2)
PT Proteinurie	0	8 (18,6)	8 (17,8)
SOC Störungen des Fortpflanzungssystems und der Brust	0	5 (11,6)	5 (11,1)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	16 (37,2)	16 (35,6)
PT Husten	0	7 (16,3)	7 (15,6)
PT Nasale Kongestion	0	6 (14,0)	6 (13,3)
PT Oropharyngeale Schmerzen	0	5 (11,6)	5 (11,1)
PT Produktiver Husten	0	5 (11,6)	5 (11,1)
PT Rhinorrhoe	0	6 (14,0)	6 (13,3)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (50,0)	8 (18,6)	9 (20,0)
MedDRA Version 24.0			
ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CO ₂ : Kohlendioxid; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse			
Quellen: (5, 11)			

Die Analyse der Unerwünschten Ereignisse nach SOC / PT bis zum Datenschnitt am 07. Juli 2021 ergab bei fast allen Patienten Unerwünschte Ereignisse der SOC Untersuchungen und bei über einem Drittel der Patienten Unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums. Die am häufigsten beobachteten Unerwünschten Ereignisse auf PT-Ebene waren Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Kreatinin und erniedrigte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR). Die meisten dieser Unerwünschten Ereignisse hatten einen Schweregrad von 1 oder 2 (Tabelle 4-55).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (\geq Grad 3 gemäß DAIDS), die bei mehr als 5 % der Patienten aufgetreten sind, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2 n (%)	Therapieerfahren N = 43 n (%)	Gesamt N = 45 n (%)
SOC Untersuchungen	0	7 (16,3)	7 (15,6)
eGFR-Abnahme	0	3 (7,0)	3 (6,7)

DAIDS: Division of AIDS; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse
Quellen: (5, 11)

Schwere unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit über 5 % wurden bis zum Datenschnitt am 07. Juli 2021 nur in der SOC Untersuchungen berichtet. Das häufigste Schwere unerwünschte Ereignis auf PT-Ebene war die Abnahme der eGFR (Tabelle 4-56).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 näher ausgeführt, wird die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben angesehen.

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

4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 angeführt, sind Subgruppenanalysen bei kleinen Stichproben von geringer Aussagekraft. Bei der Studienpopulation von lediglich 45 Patienten in Kohorte 2 kann keine valide Interpretation der Ergebnisse erfolgen, weshalb auf Subgruppenanalysen verzichtet wird.

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).

Tabelle 4-57: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Titel	Datenquelle
IMPAACT 2014	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 Adolescents.	(5, 11, 12)
HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1		

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.

Evidenzstufe

Die Nutzenbewertung von DOR/3TC/TDF bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind, erfolgt anhand der Daten der nicht-randomisierten, einarmigen, offenen, klinischen Phase I/II Zulassungsstudie IMPAACT 2014.

Die Studie IMPAACT 2014 wurde multizentrisch in den USA, Südafrika und Thailand sowohl bei therapienaiven als auch bei therapieerfahrenen Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren durchgeführt. Die Studie demonstriert die Wirksamkeit und Sicherheit von DOR/3TC/TDF in der untersuchten, minderjährigen Population, sodass die EMA auf der Basis von IMPAACT 2014 die zugelassene Indikation von DOR/3TC/TDF auf Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen, erweitert hat. Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der Studie wurden anhand des TREND-Statements überprüft (Anhang 4-E, Anhang 4-F). Die Ermittlung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgte anhand von Studienprotokoll, statistischer Analyseplan und Studienbericht auf der Basis der Ergebnisse zu Woche 48 (Wirksamkeit) und aller verfügbaren Daten der Unerwünschten Ereignisse bis zum Datenschnitt am 07. Juli 2021 (Nebenwirkungen; über Woche 48 hinaus).

Bei einer pädiatrischen Population handelt es sich im Allgemeinen um eine außerordentlich heterogene Bevölkerungsgruppe (vom Frühgeborenen bis zum Adoleszenten) mit einer enormen Bandbreite an Entwicklungsunterschieden sowie an physiologischen, pathophysiologischen und psychischen Unterschieden. Somit ergeben sich in Bezug auf die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik sowie die Toxizität von Wirk- und Hilfsstoffen unterschiedlichste Ausgangssituationen. Die Durchführung von Studien an einer pädiatrischen Population stellt pharmazeutische Unternehmer vor große Herausforderungen. Die klinische

Arzneimittelprüfung unterliegt hohen ethischen Anforderungen. Einarmige Interventionsstudien erfüllen in dieser besonders vulnerablen Patientenpopulation die EMA-Kriterien und die einarmige Studie IMPAACT 2014 wurde deshalb als ausreichend für die Zulassung von DOR/3TC/TDF angesehen.

Gemäß § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfo des G-BA handelt es sich bei einarmigen Interventionsstudien um Studien des Evidenzlevels IV (6). Die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen wird aufgrund der mit diesem Evidenzlevel einhergehenden Unsicherheit maximal mit Anhaltspunkt eingestuft.

Endpunktvalidität

Die in diesem Nutzendossier zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte Virologisches Ansprechen (Plasma-HIV-1-RNA-Menge) und Immunologisches Ansprechen (CD4-Zellzahlen) sind in der Indikation HIV-Infektion etabliert (10). Sie wurden vom G-BA bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren als valides Surrogat für den Endpunkt AIDS-definierende Erkrankungen / Tod anerkannt und stellen akzeptierte Endpunkte in der frühen Nutzenbewertung dar (8, 9).

Aufgrund der objektiven und standardisierten Endpunkterhebung und im Hinblick auf Ansprechraten von annähernd 100 % ist die Ergebnissicherheit für die untersuchten Endpunkte ausreichend hoch, um Aussagen zum Zusatznutzen auch im einarmigen Setting zu treffen, die als Anhaltspunkt zu werten sind.

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 Erteilung der Zulassungserweiterung für DOR/3TC/TDF für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind, und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen, stützt sich auf Daten der nicht-randomisierten, einarmigen, offenen, multizentrischen, klinischen Phase I/II-Studie IMPAACT 2014. Tabelle 4-58 fasst die wichtigsten Ergebnisse der Studie zusammen.

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Studie IMPAACT 2014 zum Datenschnitt 07. Juli 2021 im Überblick (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2	Therapieerfahren N = 43	Gesamt N = 45
<u>Mortalität^a</u>			
<u>Gesamtüberleben</u> Patienten mit Ereignis, n (%)	0	0	0
<u>Morbidität^b</u>			
<u>Virologisches Ansprechen, n (%)^c</u>			
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	1 (50,0)	40 (93,0)	41 (91,1)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	1 (50,0)	40 (93,0)	41 (91,1)
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	1 (50,0)	42 (97,7)	43 (95,6)
Log ₁₀ -Veränderung (HIV-1-RNA) ^d	-2,1 [-5,8; 26,1]	-	-
<u>Immunologisches Ansprechen^d</u>			
CD4-Zellzahlen vs. Baseline, MW (SD)	175,0 (84,9)	75,5 (217,9)	80,1 (214,1)
CD4-Prozent vs. Baseline, MW (SD)	9,1 (2,3)	-0,9 (3,8)	-0,4 (4,2)
<u>Unerwünschte Ereignisse, n (%)^a</u>			
UE	2 (100,0)	43 (100,0)	45 (100,0)
SUE	0	2 (4,7)	2 (4,4)
Schwere UE (≥ Grad 3)	0	10 (23,3)	10 (22,2)
UE, die zum Therapieabbruch führten	0	1 (2,3)	1 (2,2)
a: Alle verfügbaren Daten bis zum Datenschnitt am 07. Juli 2021			
b: Auswertung zu Woche 48			
c: FDA Snapshot-Ansatz			
d: Observed Failure-Analyse			
CD4: Cluster of Differentiation 4; FDA: Food and Drug Administration; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; MW: Mittelwert; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			
Quellen: (5, 11)			

Wie in Tabelle 4-58 dargestellt wird, führte die Behandlung mit DOR/3TC/TDF in der Studie IMPAACT 2014 bei therapieerfahrenen HIV-1-infizierten Jugendlichen ab 12 Jahren zu einem sehr guten virologischen und immunologischen Ansprechen. Gleichzeitig wurde das gute Sicherheitsprofil der Fixdosiskombination belegt.

Mortalität

In der Studie IMPAACT 2014 verstarben keine Patienten. Dieses Ergebnis belegt den hohen medizinischen Nutzen von DOR/3TC/TDF in der Endpunktkategorie Mortalität Jugendlichen.

Morbidität

Die Studie IMPAACT 2014 demonstrierte mit DOR/3TC/TDF bei therapieerfahrenen Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die mit HIV-1 infiziert sind, eine hohe virologische Ansprechrate (93,0 %) und ein sehr gutes immunologisches Ansprechen. Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen der Fixdosiskombination für die Endpunktkategorie Morbidität in einem Studiendesign, das die Anforderungen für pädiatrische Studien im Anwendungsgebiet umfassend erfüllt.

Nebenwirkungen

Die Studie IMPAACT 2014 belegt die Sicherheit und Verträglichkeit von DOR/3TC/TDF bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die mit HIV-1 infiziert sind. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei 22,2 % der Patienten beobachtet, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gab es nur bei zwei Patienten und lediglich ein Patient brach die Behandlung wegen eines Unerwünschten Ereignisses ab. Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen von DOR/3TC/TDF für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen in einem Studiendesign, das die Anforderungen für pädiatrische Studien im Anwendungsgebiet umfassend erfüllt.

Schlussfolgerungen

Mit DOR/3TC/TDF steht nun auch therapieerfahrenen Jugendlichen ab 12 Jahren mit einer HIV-1-Infektion eine Fixdosiskombination als weitere Therapieoption zur Verfügung, die mit DOR einen NNRTI der neuesten (zweiten) Generation enthält. DOR/3TC/TDF bietet eine dauerhafte Wirksamkeit und gute Verträglichkeit für therapieerfahrene Patienten mit HIV-1-Infektion. DOR/3TC/TDF kann unabhängig von der Viruslast und der Nahrungsaufnahme eingesetzt werden (2, 15).

Derzeit verfügbare NNRTI weisen Eigenschaften auf, aufgrund derer sie sich nicht optimal als bevorzugte Therapie bei Jugendlichen mit HIV-1 eignen. Das positive Sicherheitsprofil unter DOR/3TC/TDF konnte bereits bei erwachsenen Patienten mit HIV-1 gezeigt werden. Diese Ergebnisse wurden in der pädiatrischen Patientenpopulation nun bestätigt. Bei Jugendlichen ist aufgrund der frühen Erkrankung eine lebenslange Einnahme von Arzneimitteln für eine konstante virologische Suppression erforderlich. Insbesondere die positiven Daten zur Reproduktionstoxizität und geringe Unerwünschte Ereignisse im ZNS haben bei der Behandlung von Jugendlichen mit HIV-1 einen hohen Stellenwert.

Im Gegensatz zu einigen anderen ART führt DOR/3TC/TDF nur zu wenigen Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen und kann daher zusammen mit häufig verschriebenen Medikamenten eingenommen werden. Insbesondere ist eine gleichzeitige Einnahme von Antibiotika oder oralen Kontrazeptiva mit DOR/3TC/TDF möglich (16–21).

Zudem trägt die Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF aufgrund der geringeren Zahl einzunehmender Tabletten sowie der einmal täglichen Einnahme maßgeblich zur Therapieadhärenz der jungen Patienten bei.

Vor diesem Hintergrund und dem in der Studie IMPAACT 2014 gezeigten sehr guten virologischen und immunologischen Ansprechen sowie dem positivem Sicherheitsprofil kommt der Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF eine große Bedeutung für die Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher zu. DOR/3TC/TDF stellt für therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen, eine hoch wirksame und sehr gut verträgliche neue Therapieoption dar.

Die Ergebnisse der Studie IMPAACT 2014 zeigen, dass DOR/3TC/TDF bei therapieerfahrenen Jugendlichen, die mit HIV-1 infiziert sind, einen hohen medizinischen Nutzen aufweist. Die präsentierte Studie erfüllt die regulatorischen Anforderungen für pädiatrische Studien im Anwendungsgebiet umfassend. Der in der Studie IMPAACT 2014 in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gezeigte hohe medizinische Nutzen entspricht einem bedeutsamen Zusatznutzen, der aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns nicht quantifiziert werden kann. In der Gesamtschau wird für die Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber der zVT abgeleitet.

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

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

Tabelle 4-59: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind und von Toxizitäten betroffen waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofoviridisoproxil ausschließen	Nicht quantifizierbar
HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1	

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.

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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

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

¹⁸ 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.

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

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

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

Wie bereits in zahlreichen vorangegangenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet HIV belegt, sind die virologischen Endpunkte CD4-Zellzahl und Virologisches Ansprechen ausreichend valide Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ [u.a. (8, 9, 22, 23)].

4.6 Referenzliste

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

1. Europäische Union (EU). Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004; 2006 [Stand: 29.09.2021]. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=DE>.
2. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Delstrigo[®]: Stand: März 2022; 2022 [Stand: 12.04.2022]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
3. Wong SS-L. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. Journal of the Medical Library Association 2006; 94(4):451–5 [Stand: 01.11.2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082841>.
4. 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 Public Health 2004; 94(3):361–6. doi: 10.2105/AJPH.94.3.361.
5. Merck & Co., Inc. CSR IMPAACT 2014: 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 Adolescents [Data on file]; 2021.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: (Fassung vom 18. Dezember 2008; zuletzt geändert am 4. November 2021); 2021 [Stand: 01.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO_2021-11-04_iK-2021-12-09.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022; 2022 [Stand: 31.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid; 2018 [Stand: 01.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4872/2018-03-16_AM-RL-XII_Darunavir-Kombi_D-321_TrG.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir: Vom 7. August 2014; 2014 [Stand: 23.03.2022]. 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.
 10. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen; 2019 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-0111_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf.
 11. Merck & Co., Inc. CSR IMPAACT 2014 - Data Cut 48 week: 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 Adolescents; 2022.
 12. ClinicalTrialsGOV. Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-Infected Children and Adolescents: NCT03332095; 2021 [Stand: 01.03.2022]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095>.
 13. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Pifeltro® 100 mg Filmtabletten: Stand: April 2022; 2022 [Stand: 20.04.2022]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
 14. Yee KL, Ouerdani A, Claussen A, Greef R de, Wenning L. Population Pharmacokinetics of Doravirine and Exposure-Response Analysis in Individuals with HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63(4). doi: 10.1128/AAC.02502-18.
 15. Behm M, Yee KL, Liu R, Levine V, Panebianco D. The Effect of Food on Doravirine Bioavailability: Results from Two Pharmacokinetic Studies in Healthy Subjects. *Clinical Drug Investigation* 2017; 37(6):571–9. doi: 10.1007/s40261-017-0512-5.
 16. Khalilieh SG, Yee KL, Fan L, Liu R, Heber W, Dunzo E et al. A Randomized Trial to Assess the Effect of Doravirine on the QTc Interval Using a Single Supratherapeutic Dose in Healthy Adult Volunteers. *Clinical Drug Investigation* 2017; 37(10):975–84. doi: 10.1007/s40261-017-0552-x.
 17. Anderson MS, Gilmartin J, Cilissen C, Lepeleire I de, van Bortel L, Dockendorf MF et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of doravirine, a novel HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, after single and multiple doses in healthy subjects. *Antivir Ther* 2015; 20(4):397–405. doi: 10.3851/IMP2920.
 18. Sanchez RI, Fillgrove KL, Yee KL, Liang Y, Lu B, Tatavarti A et al. Characterisation of the absorption, distribution, metabolism, excretion and mass balance of doravirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor in humans. *Xenobiotica* 2019; 49(4):422–32. doi: 10.1080/00498254.2018.1451667.

19. Khalilieh S, Yee KL, Sanchez RI, Triantafyllou I, Fan L, Maklad N et al. Results of a Doravirine-Atorvastatin Drug-Drug Interaction Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(2):1–8. doi: 10.1128/AAC.01364-16.
20. Yee KL, Khalilieh SG, Sanchez RI, Liu R, Anderson MS, Manthos H et al. The Effect of Single and Multiple Doses of Rifampin on the Pharmacokinetics of Doravirine in Healthy Subjects. *Clinical Drug Investigation* 2017; 37(7):659–67. doi: 10.1007/s40261-017-0513-4.
21. Colombier M-A, Molina J-M. Doravirine: a review. *Curr Opin HIV AIDS* 2018; 13(4):308–14. doi: 10.1097/COH.0000000000000471.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid; 2016 [Stand: 01.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3828/2016-06-16_AM-RL-XII_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_D-206_TrG.pdf.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin/Tenofoviralfenamid; 2016 [Stand: 01.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralfenamid_D-228_TrG.pdf.

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 ²¹] – 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

²¹ 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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09. März 2022	
Zeitsegment	1974 to 2022 March 08	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp doravirine/	303
2	(doravirin* or MK-1439* or MK1439*).mp.	333
3	1338225-97-0.mp.	0
4	1 or 2 or 3	333
5	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2029537
6	4 and 5	63

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09. März 2022	
Zeitsegment	1946 to March 08, 2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Der Filter wurde leicht modifiziert, damit sowohl die englische als auch amerikanische Schreibweise berücksichtigt wird.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(doravirin* or MK-1439* or MK1439*).mp.	140
2	1338225-97-0.mp. or 1338225-97-0.rn.	1
3	1 or 2	140
4	(randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.	1050568
5	3 and 4	30

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09. März 2022	
Zeitsegment	Bis Januar 2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(doravirin* or MK-1439* or MK1439*).mp.	95
2	1338225-97-0.mp.	1
3	1 or 2	95

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	01. März 2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND doravirine OR MK-1439 OR MK1439 OR MK 1439 [Intervention]
Treffer	45

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01. März 2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	"doravirine" OR "MK-1439" OR "MK1439" OR "MK 1439" OR "1338225-97-0"
Treffer	22

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01. März 2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	doravirine OR MK-1439 OR MK1439 OR MK 1439 OR 1338225-97-0
Treffer	109 records for 62 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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	WHO ICTRP 2020. Doravirine/Islatravir in heavily treatment-experienced participants. Studiennummer: 2019-000588-26. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000588-26-FR . Retrieved from http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-02169155	Nicht E4

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen 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 2018. A Study to Investigate the Influence of Hepatic Insufficiency on the Pharmacokinetics of Doravirine (MK-1439) (MK-1439-019): NCT02089659. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089659>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
2. 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. Studiennummer des Sponsors: 2012-001573-93. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632345>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
3. ClinicalTrialsGOV 2019. A Study Evaluating the Pharmacokinetics of Doravirine (MK-1439) in Participants With Severe Renal Impairment (MK-1439-051): NCT02641067. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641067>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
4. ClinicalTrialsGOV 2019. A Study of Doravirine (MK-1439) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Participants (MK-1439-005): NCT01466985. Studiennummer des Sponsors: 2011-003508-19. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466985>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
5. ClinicalTrialsGOV 2019. Effects of Doravirine (MK-1439) on Methadone Pharmacokinetics in Methadone-Maintained Participants (MK-1439-045): NCT02715700. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715700>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
6. ClinicalTrialsGOV 2019. Pharmacokinetics of Plasma Doravirine Once Daily Over 72 Hours Following Drug Intake Cessation in Healthy Volunteers: NCT03894124. Studiennummer des Sponsors: 2019-000978-33. Chelsea and Westminster NHS

- Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894124>, abgerufen am: 01.03.2022.
 Ausschlussgrund: Nicht E1.
7. ClinicalTrialsGOV 2020. Doravirine, Rifapentine and Isoniazid Interaction: NCT03886701. Walter K. Kraft (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03886701>, abgerufen am: 01.03.2022.
 Ausschlussgrund: Nicht E1.
8. ClinicalTrialsGOV 2020. Doravirine Concentrations and Antiviral Activity in Cerebrospinal Fluid in HIV-1 Infected Individuals: NCT04079452. Studiennummer des Sponsors: 2018-003915-24. Fundación FLS de Lucha Contra el Sida, las Enfermedades Infecciosas y la Promoción de la Salud y la Ciencia (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04079452>, abgerufen am: 01.03.2022.
 Ausschlussgrund: Nicht E1.
9. ClinicalTrialsGOV 2020. Doravirine Concentrations and Antiviral Activity in Genital Fluids in HIV-1 Infected Individuals: NCT04097925. Studiennummer des Sponsors: 2018-003921-27. Fundación FLS de Lucha Contra el Sida, las Enfermedades Infecciosas y la Promoción de la Salud y la Ciencia (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04097925>, abgerufen am: 01.03.2022.
 Ausschlussgrund: Nicht E1.
10. ClinicalTrialsGOV 2020. Evaluation of (Doravirine / Lamivudine / Tenofovir Disoproxil Fumarate) (Delstrigo(r)) as a New Strategy for Non-occupational Post Exposure Prophylaxis, a Prospective Open Label Study: NCT04233372. David Garcia Cinca (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04233372>, abgerufen am: 01.03.2022.
 Ausschlussgrund: Nicht E1.
11. ClinicalTrialsGOV 2021. ADORE: Efficacy of DORavirine in Adults Living With HIV Experiencing Virological Failure on First-line Efavirenz-based Antiretroviral Therapy With NNRTI Resistance: NCT04429152. Professor Francois Venter (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04429152>, abgerufen am: 01.03.2022.
 Ausschlussgrund: Nicht E1.
12. ClinicalTrialsGOV 2021. Ambispective Cohort Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerance of an Antiretroviral Regimen With Doravirine: NCT05140603. Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05140603>, abgerufen am: 01.03.2022.
 Ausschlussgrund: Nicht E1.
13. ClinicalTrialsGOV 2021. Bioavailability of Doravirine (MK-1439) Experimental Nano Formulations in Healthy Adults (MK-1439-046): NCT02549040. Studiennummer des Sponsors: 2015-002702-36. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549040>, abgerufen am: 01.03.2022.
 Ausschlussgrund: Nicht E1.

14. ClinicalTrialsGOV 2021. Can INSTI-associated Weight Gain be Halted or Reversed With a Switch to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir DF?: NCT04665375. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04665375>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
15. ClinicalTrialsGOV 2021. Changes in Weight, Body Composition and Metabolic Parameters After Discontinuing Dolutegravir or Tenofovir Disoproxil: NCT04903847. Thomas Benfield (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04903847>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
16. ClinicalTrialsGOV 2021. Comparison of Doravirine, Tenofovir, Lamivudine (MK-1439A) and ATRIPLA(tm) in Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Participants (MK-1439A-021): NCT02403674. Studiennummer des Sponsors: 2014-003382-17. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403674>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
17. ClinicalTrialsGOV 2021. DORA: A Doravirine-based First-line Antiretroviral Therapy for Women of Reproductive Potential Living With HIV: NCT04433780. Professor Francois Venter (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04433780>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
18. ClinicalTrialsGOV 2021. Doravirine (DOR) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Children Ages 4 Weeks to <12 Years and <45 kg (MK-1439-066): NCT04375800. Studiennummer des Sponsors: 2019-003955-13. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04375800>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
19. ClinicalTrialsGOV 2021. Doravirine Versus Integrase Inhibitors on Backbone of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide in HIV: NCT04820933. University of California, Los Angeles (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04820933>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
20. ClinicalTrialsGOV 2021. Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Heavily Treatment-Experienced (HTE) Participants for Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection (MK-8591A-019): NCT04233216. Studiennummer des Sponsors: 2019-000588-26. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04233216>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E4.
21. ClinicalTrialsGOV 2021. Effects of Switching From ATRIPLA(tm) (Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine) to MK-1439A (Doravirine, Tenofovir, Lamivudine) in Virologically-Suppressed Participants (MK-1439A-028): NCT02652260. Studiennummer des Sponsors: 2015-003617-18. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652260>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

22. ClinicalTrialsGOV 2021. Efficacy of Doravirine + Dolutegravir Dual Therapy in the Context of Antiretroviral Therapy Switch: NCT04892654. Studiennummer des Sponsors: 2020-003928-17. Chelsea and Westminster NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892654>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

23. ClinicalTrialsGOV 2021. Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-Infected Children and Adolescents: NCT03332095. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E6.

24. ClinicalTrialsGOV 2021. Evaluation of Pharmacokinetic Drug-drug Interactions Between Hormonal Contraceptives and Doravirine-containing ART Among Women Living With HIV in South Africa: NCT04669678. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04669678>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

25. ClinicalTrialsGOV 2021. Explorations Into the Mechanism for INSTI-associated Weight Gain: a Focus on Energy Balance: NCT04495348. University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04495348>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

26. ClinicalTrialsGOV 2021. HIV Switch Trial in Experienced Patients With Multiple Class Resistance Including NNRTI Resistance: NCT04334551. Clinique du Quartier Latin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04334551>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

27. ClinicalTrialsGOV 2021. HIV-1 Infected Patients, Phase II Trial, Dual Combination Doravirine/Raltegravir Open Label: NCT04513626. Centre de Recherches et d'Etude sur la Pathologie Tropicale et le Sida (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513626>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

28. ClinicalTrialsGOV 2021. Impact of V106I on Resistance to Doravirine: NCT04894357. Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biomédica Andalucía Oriental (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04894357>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E4.

29. ClinicalTrialsGOV 2021. Removal of Doravirine by Hemodialysis in HIV-Infected Patients With End-stage Renal Disease (ESRD): NCT04689737. Fundación FLS de Lucha Contra el Sida, las Enfermedades Infecciosas y la Promoción de la Salud y la Ciencia (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04689737>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
30. ClinicalTrialsGOV 2021. Safety and Efficacy of a Switch to Doravirine/Islatravir in Participants With HIV-1 (MK-8591A-017): NCT04223778. Studiennummer des Sponsors: 2019-000586-20. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223778>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
31. ClinicalTrialsGOV 2021. Safety and Efficacy of a Switch to Doravirine, Tenofovir, Lamivudine (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. Studiennummer des Sponsors: 2014-005550-18. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397096>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
32. ClinicalTrialsGOV 2021. Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) in Participants With Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) (MK-1439-018): NCT02275780. Studiennummer des Sponsors: 2014-001127-69. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275780>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
33. ClinicalTrialsGOV 2021. Safety and Efficacy of Doravirine, Tenofovir, Lamivudine (MK-1439A) in Participants Infected With Treatment-Naïve Human Immunodeficiency Virus (HIV) -1 With Transmitted Resistance (MK-1439A-030): NCT02629822. Studiennummer des Sponsors: 2015-003616-20. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629822>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
34. ClinicalTrialsGOV 2021. Single Dose Pharmacokinetics of Doravirine in HIV-infected Pregnant Women: NCT04900974. University of North Carolina, Chapel Hill (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04900974>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
35. ClinicalTrialsGOV 2021. Study to Evaluate Switching From a Regimen of Two Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI) Plus a Third Agent to a Fixed Dose Combination (FDC) of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF), in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected African American Participants: NCT03631732. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631732>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
36. ClinicalTrialsGOV 2021. 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. Studiennummer des Sponsors: 2019-000587-23. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223791>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
37. ClinicalTrialsGOV 2022. Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenide Plus Doravirine: NCT04538040. Quest Clinical Research (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04538040>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
38. ClinicalTrialsGOV 2022. Doravirine for Persons With Excessive Weight Gain on Integrase Inhibitors and Tenofovir Alafenamide: NCT04636437. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04636437>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
39. ClinicalTrialsGOV 2022. Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Pediatric Participants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Who Are <18 Years of Age and Weigh =35 kg (MK-8591A-028): NCT04295772. Studiennummer des Sponsors: 2019-003597-10. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04295772>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E4.
40. ClinicalTrialsGOV 2022. Evaluating Drug Interactions Between Doravirine With Estradiol and Spironolactone in Healthy Transgender Women: NCT04283656. Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04283656>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
41. ClinicalTrialsGOV 2022. Islatravir (MK-8591) With Doravirine and Lamivudine in Participants Infected With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (MK-8591-011): NCT03272347. Studiennummer des Sponsors: 2017-000437-32. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272347>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
42. ClinicalTrialsGOV 2022. Non-Interventional Observational Retrospective Study to Evaluate Doravirine Based-regimens in HIV Infected Aged Patients (DORAge): NCT05202613. University of Roma La Sapienza (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05202613>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
43. ClinicalTrialsGOV 2022. Open-label, Follow-up of Doravirine/Islatravir for Participants With Human Immunodeficiency Virus -1 (HIV-1) Infection (MK-8591A-

- 033): NCT04776252. Studiennummer des Sponsors: 2020-001191-14. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04776252>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E4.
44. ClinicalTrialsGOV 2022. Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs During Pregnancy and Postpartum: NCT04518228. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518228>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
45. ClinicalTrialsGOV 2022. 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. Studiennummer des Sponsors: 2019-000590-23. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04233879>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
46. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase 2 Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Doravirine/Islatravir in Adolescents with HIV-1 Infection who are Virologically Suppressed, are ≥ 12 to < 18 Years. Studiennummer des Sponsors: 2019-003597-10. MERCK SHARP & DOHME CORP. UNA SUSSIDIARIA DI MERCK & CO. INC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003597-10, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
47. EU-Clinical Trials Register 0000. 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. Studiennummer des Sponsors: 2019-003955-13. 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: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
48. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase 2B, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled, Dose- Ranging Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Antiretroviral Activity, and Pharmacokinetics of MK-8591 Given. Studiennummer des Sponsors: 2017-000437-32. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000437-32, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
49. EU-Clinical Trials Register 0000. 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. Studiennummer des Sponsors: 2014-001127-69. 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: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
50. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase 3 Open-label Rollover Clinical Study of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once-daily for the Treatment of HIV-1 Infection in Participants Who Previously Received DOR/ISL in a Phase 2 or Phase. Studiennummer des Sponsors: 2020-001191-14. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001191-14, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
51. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase 3 Randomized, Active-Controlled, Open-Label Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once-Daily in Participants With HIV-1 Virologically Suppressed on Antiretr. Studiennummer des Sponsors: 2019-000586-20. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co.,Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000586-20, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
52. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase 3 Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Evaluate the Antiretroviral Activity, Safety, and Tolerability of Doravirine/Islatravir Once-Daily in HIV-1 Infected Treatm. Studiennummer des Sponsors: 2019-000590-23. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co.,Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000590-23, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
53. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once-Daily in Participants With HIV-1 Virologically Suppressed on Bictc. Studiennummer des Sponsors: 2019-000587-23. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co.,Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000587-23, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
54. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase 3, Randomized, Clinical Study in HIV-1-Infected Heavily Treatment-Experienced Participants Evaluating the Antiretroviral Activity of Blinded Islatravir (ISL), Doravirine (DOR), and Doraviri. Studiennummer des Sponsors: 2019-000588-26. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co.,Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000588-26, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
55. EU-Clinical Trials Register 0000. 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. Studiennummer des Sponsors: 2015-003616-20. 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: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
56. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA(tm) Once-Daily in Treatment-Naï. Studiennummer des Sponsors: 2014-003382-17. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003382-17, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
57. EU-Clinical Trials Register 0000. 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. Studiennummer des Sponsors: 2014-005550-18. 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: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
58. EU-Clinical Trials Register 0000. A randomized comparative phase II trial evaluating the capacity of the dual combination doravirine/raltegravir to maintain virological success in HIV-1 infected patients with an HIV-RNA plasma vire. Studiennummer des Sponsors: 2019-004195-19. Centre de Recherche et d'Etudes sur la Pathologie Tropicale et le Sida (CREPATS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004195-19, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
59. EU-Clinical Trials Register 0000. A Study of the Comparative Bioavailability of Two Second-Generation Investigational Pediatric Oral Granule Formulations of MK-1439 Compared to the Adult Formulation. Additional PIP decision nu. Studiennummer des Sponsors: 2016-004656-30. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004656-30, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
60. EU-Clinical Trials Register 0000. A Study to Evaluate the Comparative Bioavailability of the Investigational Oral Pediatric Minitablet Formulation of MK-1439 Compared to the Adult Formulation of MK-1439 in Healthy Adult Subjects. Studiennummer des Sponsors: 2016-004728-48. Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004728-48, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
61. EU-Clinical Trials Register 0000. Changes in weight, body composition and metabolic parameters after switch to either dolutegravir/lamivudine or

- doravirine/tenofovir/lamivudine compared to continued treatment with dolutegravir/teno. Studiennummer des Sponsors: 2020-000205-89. Department of Infectious Diseases, Hvidovre Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000205-89, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
62. EU-Clinical Trials Register 0000. Doravirine concentrations and antiviral activity in Cerebrospinal fluid in HIV-1 Infected individuals. Studiennummer des Sponsors: 2018-003915-24. Fundacio Lluita Contra la SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003915-24, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
63. EU-Clinical Trials Register 0000. Doravirine concentrations and antiviral activity in genital fluids in HIV-1 infected individuals. Studiennummer des Sponsors: 2018-003921-27. Lluita contra la SIDA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003921-27, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
64. EU-Clinical Trials Register 0000. Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Part, Dose Ranging Study to Compare the Safety, and Antiretroviral Activity of MK-1439 Plus TRUVADA(tm) Versus Efavirenz Plus TRUVADA(tm) in Antiretroviral Trea. Studiennummer des Sponsors: 2012-001573-93. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001573-93, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
65. EU-Clinical Trials Register 0000. 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. Studiennummer des Sponsors: 2017-001518-27. NIAID, NICHD, NIMH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001518-27, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
66. EU-Clinical Trials Register 0000. 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. Studiennummer des Sponsors: 2015-003617-18. 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: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
67. EU-Clinical Trials Register 0000. Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregnAnt women (PANNA). Studiennummer

- des Sponsors: 2008-006158-16. Radboud university medical center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
68. WHO ICTRP 2016. A Study of the Comparative Bioavailability of Two Second-Generation Investigational Pediatric Oral Granule Formulations of MK-1439 Compared to the Adult Formulation. Studiennummer des Sponsors: 2016-004656-30. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004656-30-Outside-EU/EEA>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
69. WHO ICTRP 2016. Pediatric Formulation Study. Studiennummer des Sponsors: 2016-004728-48. Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004728-48-Outside-EU/EEA>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
70. WHO ICTRP 2019. Assess the effect of switching HIV-1 infected subjects with CNS toxicity (= Grade 2) from ATRIPLA(tm) or its complements to MK-1439A. Studiennummer des Sponsors: 2015-003617-18. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003617-18-GB>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
71. WHO ICTRP 2019. Doravirine concentrations and antiviral activity in genital fluids in HIV-1 infected individuals. Studiennummer des Sponsors: 2018-003921-27. Lluita contra la SIDA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003921-27-ES>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
72. WHO ICTRP 2019. Doravirine concentrations and antiviral activity in Cerebrospinal fluid in HIV-1 Infected individuals. Studiennummer des Sponsors: 2018-003915-24. Fundacio Lluita Contra la SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003915-24-ES>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
73. WHO ICTRP 2019. MK-1439A in treatment-naïve HIV-1 infected subjects with NNRTI transmitted resistance. Studiennummer des Sponsors: 2015-003616-20. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003616-20-GB>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

74. WHO ICTRP 2019. MK-1439A once a day versus ATRIPLA once a day in treatment-naïve HIV-1 infected subjects: NCT02403674. Studiennummer des Sponsors: 2014-003382-17. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003382-17-PT>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
75. WHO ICTRP 2019. MK-1439A once a day versus ATRIPLA once a day in treatment-naïve HIV-1 infected subjects: NCT02403674. Studiennummer des Sponsors: 2014-003382-17. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003382-17-BE>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
76. WHO ICTRP 2020. 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. Studiennummer des Sponsors: 2012-001573-93. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632345>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
77. WHO ICTRP 2020. A randomized comparative phase II trial evaluating the capacity of the dual combination doravirine/raltegravir to maintain virological success in HIV-1 infected patients with an HIV-RNA plasma viremia below 50 copies/mL under a current antiretroviral regimen. Studiennummer des Sponsors: 2019-004195-19. Centre de Recherche et d'Etudes sur la Pathologie Tropicale et le Sida (CREPATS) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004195-19-FR>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
78. WHO ICTRP 2020. A Study Evaluating the Pharmacokinetics of Doravirine (MK-1439) in Participants With Severe Renal Impairment (MK-1439-051): NCT02641067. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02641067>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
79. WHO ICTRP 2020. A Study to Investigate the Influence of Hepatic Insufficiency on the Pharmacokinetics of Doravirine (MK-1439) (MK-1439-019): NCT02089659. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089659>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
80. WHO ICTRP 2020. Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenide Plus Doravirine: NCT04538040. Quest Clinical Research (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04538040>, abgerufen am:

01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

81. WHO ICTRP 2020. Bioavailability of MK-1439 Experimental Nano Formulations in Healthy Adults (MK-1439-046): NCT02549040. Studiennummer des Sponsors: 2015-002702-36. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02549040>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

82. WHO ICTRP 2020. Changes in weight, body composition and metabolic parameters in HIV infected patients after switch from 2- to 3-drug treatment. Studiennummer des Sponsors: 2020-000205-89. Department of Infectious Diseases, Hvidovre Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000205-89-DK>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

83. WHO ICTRP 2020. Comparison of MK-1439A and ATRIPLA(tm) in Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Participants (MK-1439A-021): NCT02403674. Studiennummer des Sponsors: 2014-003382-17. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403674>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

84. WHO ICTRP 2020. DOR/ISL Open-label Switch. Studiennummer des Sponsors: 2019-000586-20. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co.,Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000586-20-ES>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

85. WHO ICTRP 2020. Doravirine, Rifapentine and Isoniazid Interaction: NCT03886701. Walter K. Kraft (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03886701>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

86. WHO ICTRP 2020. Doravirine Concentrations and Antiviral Activity in Cerebrospinal Fluid in HIV-1 Infected Individuals: NCT04079452. Studiennummer des Sponsors: 2018-003915-24. Fundacio Lluita Contra la SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04079452>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

87. WHO ICTRP 2020. Doravirine Concentrations and Antiviral Activity in Genital Fluids in HIV-1 Infected Individuals: NCT04097925. Studiennummer des Sponsors: 2018-003921-27. Fundacio Lluita Contra la SIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04097925>, abgerufen am:

01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

88. WHO ICTRP 2020. Doravirine/Islatravir in heavily treatment-experienced participants. Studiennummer des Sponsors: 2019-000588-26. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=Doravirine/Islatravir&rank=1>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

89. WHO ICTRP 2020. Effects of Doravirine (MK-1439) on Methadone Pharmacokinetics in Methadone-Maintained Participants (MK-1439-045): NCT02715700. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=Doravirine&rank=1>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

90. WHO ICTRP 2020. Effects of Switching From ATRIPLA(tm) (Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine) to MK-1439A (Doravirine, Tenofovir, Lamivudine) in Virologically-Suppressed Participants (MK-1439A-028): NCT02652260. Studiennummer des Sponsors: 2015-003617-18. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=MK-1439A&rank=1>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

91. WHO ICTRP 2020. Evaluating Drug Interactions Between Doravirine With Estradiol and Spironolactone in Healthy Transgender Women: NCT04283656. Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=Doravirine&rank=1>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

92. WHO ICTRP 2020. Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-Infected Children and Adolescents: NCT03332095. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=Doravirine&rank=1>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

93. WHO ICTRP 2020. Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Part, Dose Ranging Study to Compare the Safety, and Antiretroviral Activity of MK-1439 Plus TRUVADA(TM) Versus Efavirenz Plus TRUVADA(TM) in Antiretroviral Treatment-Na⁺ve, HIV-1 Infected Patients: NCT01466985. Studiennummer des Sponsors: 2011-003508-19. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714546-1-0-D07C3A-20190516142218.pdf>, abgerufen am: 01.03.2022.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

94. WHO ICTRP 2020. Pharmacokinetics of Plasma Doravirine Once Daily Over 72 Hours Following Drug Intake Cessation in Healthy Volunteers: NCT03894124. Studiennummer des Sponsors: 2019-000978-33. Chelsea and Westminster NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03894124>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
95. WHO ICTRP 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. Studiennummer des Sponsors: 2014-005550-18. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397096>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
96. WHO ICTRP 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. Studiennummer des Sponsors: 2015-003616-20. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02629822>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
97. WHO ICTRP 2021. A randomized comparative phase II trial evaluating the capacity of the dual. Studiennummer des Sponsors: 2019-004195-19. Centre de Recherche et d'Etudes sur la Pathologie Tropical et le Sida (CREPATS) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004195-19-IT>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
98. WHO ICTRP 2021. ADORE: Efficacy of DORavirine in Adults Living With HIV Experiencing Virological Failure on First-line Efavirenz-based Antiretroviral Therapy With NNRTI Resistance: NCT04429152. Professor Francois Venter (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04429152>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
99. WHO ICTRP 2021. Can INSTI-associated Weight Gain be Halted or Reversed With a Switch to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir DF?: NCT04665375. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04665375>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
100. WHO ICTRP 2021. Changes in Weight, Body Composition and Metabolic Parameters After Discontinuing Dolutegravir or Tenofovir Disoproxil: NCT04903847. Thomas Benfield (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04903847>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
101. WHO ICTRP 2021. Clinical Study to evaluate a switch to Doravirine/Islatravir in Participants with HIV-1 Virologically Suppressed on treatment with Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. Studiennummer des Sponsors: 2019-000587-23. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000587-23-FI>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
102. WHO ICTRP 2021. DOR/ISL IN HEAVILY TREATMENT-EXPERIENCED PARTICIPANTS. Studiennummer des Sponsors: 2019-000588-26. Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co. Inc., (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-006-20>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
103. WHO ICTRP 2021. DOR/ISL Open-label Switch. Studiennummer des Sponsors: 2019-000586-20. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000586-20-PL>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
104. WHO ICTRP 2021. DORA: A Doravirine-based First-line Antiretroviral Therapy for Women of Reproductive Potential Living With HIV: NCT04433780. Professor Francois Venter (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04433780>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
105. WHO ICTRP 2021. Doravirine (DOR) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Children Ages 4 Weeks to <12 Years and <45 kg (MK-1439-066): NCT04375800. Studiennummer des Sponsors: 2019-003955-13. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04375800>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
106. WHO ICTRP 2021. Doravirine for Persons With Excessive Weight Gain on Integrase Inhibitors and Tenofovir Alafenamide: NCT04636437. AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04636437>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
107. WHO ICTRP 2021. Doravirine Versus Integrase Inhibitors on Backbone of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide in HIV: NCT04820933. University of

- California, Los Angeles (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04820933>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
108. WHO ICTRP 2021. Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Heavily Treatment-Experienced (HTE) Participants for Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection (MK-8591A-019): NCT04233216. Studiennummer des Sponsors: 2019-000588-26. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04233216>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E4.
109. WHO ICTRP 2021. Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Pediatric Participants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Who Are <18 Years of Age and Weigh =35 kg (MK-8591A-028): NCT04295772. Studiennummer des Sponsors: 2019-003597-10. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04295772>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E4.
110. WHO ICTRP 2021. Effectiveness of switching to DOR-based anti-retroviral therapy (ART) under real-world conditions in Germany. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00024924>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
111. WHO ICTRP 2021. Efficacy of Doravirine + Dolutegravir Dual Therapy in the Context of Antiretroviral Therapy Switch: NCT04892654. Studiennummer des Sponsors: 2020-003928-17. Chelsea and Westminster NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04892654>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
112. WHO ICTRP 2021. Evaluation of (Doravirine / Lamivudine / Tenofovir Disoproxil Fumarate) (Delstrigo(r)) as a New Strategy for Non-occupational Post Exposure Prophylaxis, a Prospective Open Label Study: NCT04233372. David Garcia Cinca (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04233372>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
113. WHO ICTRP 2021. Evaluation of Pharmacokinetic Drug-drug Interactions Between Hormonal Contraceptives and Doravirine-containing ART Among Women Living With HIV in South Africa: NCT04669678. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04669678>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

114. WHO ICTRP 2021. Explorations Into the Mechanism for INSTI-associated Weight Gain: a Focus on Energy Balance: NCT04495348. University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04495348>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
115. WHO ICTRP 2021. FMI Food Effect Study of Doravirine/Islatravir (MK-8591A) in Healthy Japanese Participants. Tanaka Yoshiyuki (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200365>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
116. WHO ICTRP 2021. HIV Switch Trial in Experienced Patients With Multiple Class Resistance Including NNRTI Resistance: NCT04334551. Clinique du Quartier Latin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04334551>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
117. WHO ICTRP 2021. HIV-1 Infected Patients, Phase II Trial, Dual Combination Doravirine/Raltegravir Open Label: NCT04513626. Centre de Recherches et d'Etude sur la Pathologie Tropicale et le Sida (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04513626>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
118. WHO ICTRP 2021. Impact of V106I on Resistance to Doravirine: NCT04894357. Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biomédica Andalucía Oriental (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04894357>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E4.
119. WHO ICTRP 2021. Islatravir (MK-8591) With Doravirine and Lamivudine in Participants Infected With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (MK-8591-011): NCT03272347. Studiennummer des Sponsors: 2017-000437-32. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272347>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
120. WHO ICTRP 2021. MK-1439A VERSUS ATRIPLA(tm) IN TREATMENT-NAÏVE HIV-INFECTED SUBJECTS. MERCK SHARP & DOHME PERU S.R.L., (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-022-15>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

121. WHO ICTRP 2021. Open-label, Follow-up of Doravirine/Islatravir for Participants With Human Immunodeficiency Virus -1 (HIV-1) Infection (MK-8591A-033): NCT04776252. Studiennummer des Sponsors: 2020-001191-14. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04776252>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E4.
122. WHO ICTRP 2021. Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs During Pregnancy and Postpartum: NCT04518228. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04518228>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
123. WHO ICTRP 2021. 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. Studiennummer des Sponsors: 2019-000590-23. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04233879>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
124. WHO ICTRP 2021. Removal of Doravirine by Hemodialysis in HIV-Infected Patients With End-stage Renal Disease (ESRD): NCT04689737. Fundación FLS de Lucha Contra el Sida, las Enfermedades Infecciosas y la Promoción de la Salud y la Ciencia (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04689737>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
125. WHO ICTRP 2021. Safety and Efficacy of a Switch to Doravirine/Islatravir in Participants With HIV-1 (MK-8591A-017): NCT04223778. Studiennummer des Sponsors: 2019-000586-20. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04223778>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
126. WHO ICTRP 2021. Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) in Participants With Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) (MK-1439-018): NCT02275780. Studiennummer des Sponsors: 2014-001127-69. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275780>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
127. WHO ICTRP 2021. Single Dose Pharmacokinetics of Doravirine in HIV-infected Pregnant Women: NCT04900974. University of North Carolina, Chapel Hill (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04900974>,

- abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
128. WHO ICTRP 2021. 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. Studiennummer des Sponsors: 2019-000587-23. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04223791>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
129. WHO ICTRP 2021. SWITCH TO MK-1439A FROM A RITONAVIR-BOOSTED PI-CONTAINING REGIMEN IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS. Studiennummer des Sponsors: 2020-000205-89. MERCK SHARP & DOHME PERU S.R.L., (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000205-89/DK/>, abgerufen am: 01.03.2022.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-60 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 4-60 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Im Folgenden wird eine nicht-randomisierte Studie anhand des TREND-Statements beschrieben. Nach dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement zu beschreibende RCT liegen nicht vor.

TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design)

Tabelle 4-60 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie IMPAACT 2014 (MK-1439-027)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>A Phase I/II Study to assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-infected Children and Adolescents, from 12 years to less than 18 years of age, and who weigh at least 35 kg.</p> <p>Die Studie ist eine laufende, multizentrische, offene Phase I/II-Studie mit DOR und DOR/3TC/TDF für Kinder und Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 35 kg. Die Studie umfasste zwei aufeinanderfolgende Kohorten, die jeweils DOR erhielten, einmal als Einzeldosis und einmal als Fixdosiskombination mit 3TC und TDF. Ziel der Studie war die Bewertung der Pharmakokinetik (PK), Sicherheit und Verträglichkeit von DOR und DOR/3TC/TDF in dieser Patientenpopulation.</p>
2	Einleitung Hintergrund	<p>Die Entwicklung einer gut verträglichen, wirksamen ART für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bleibt nach wie vor eine wichtige Priorität. Die Therapie mit NNRTI hat sich für Kinder und Jugendliche mit HIV-1-Infektion als wirksam erwiesen. Alle derzeit verfügbaren NNRTI weisen jedoch Eigenschaften auf, aufgrund derer sie sich nicht optimal als bevorzugte Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit HIV-1 eignen. Die positiven Daten zur Reproduktionstoxizität, Verbesserung der Verträglichkeit hinsichtlich ZNS-Nebenwirkungen, die große therapeutische Breite und die einmal tägliche Dosierung sind potenzielle Vorteile von DOR bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit HIV-1. Die Entwicklung einer DOR-haltigen Fixdosiskombination (Fix dose combination, FDC)-Formulierung bietet einen zusätzlichen potenziellen Vorteil als künftige wirksame Kombinationstherapie bei Jugendlichen.</p>
	Methoden	
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, sampling method, Rekrutierungsaufbau)	<p>Die Studie wurde an acht Zentren in drei Ländern durchgeführt (Thailand, Südafrika, USA).</p> <p>Sie umfasste insgesamt 55 Patienten in zwei Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 Patienten in Kohorte 1: Therapieerfahrene (virologisch supprimierte) Patienten durch eine Kombination von DTG oder Raltegravir (RAL) plus zwei NRTI • 45 Patienten in Kohorte 2: Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter von 12 bis < 18 Jahre bei Eintritt in die Studie. 2. Gewicht \geq 35 kg (bei Eintritt).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. Falls der Teilnehmer nicht volljährig ist und keine <u>Einwilligungserklärung</u> abgeben kann: Eltern oder Erziehungsberechtigte sind bereit und in der Lage, eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zu erteilen.</p> <p>4. Falls der Teilnehmer volljährig ist und gemäß den Standardarbeitsanweisungen (SOP) des Standorts und in Übereinstimmung mit den Richtlinien und Verfahren des IRB/der EZB des Standorts eine unabhängige Einwilligungserklärung geben kann: Der potenzielle Teilnehmer ist bereit und in der Lage, seine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie zu geben.</p> <p>5. Nachgewiesene HIV-1-Infektion auf der Grundlage dokumentierter Tests von zwei zu unterschiedlichen Zeitpunkten entnommenen Proben:</p> <p>a) Probe #1 kann mit einer der folgenden Methoden getestet werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. Zwei Antikörper-Schnelltests von unterschiedlichen Herstellern oder auf der Grundlage unterschiedlicher Prinzipien und Epitope ii. Ein Enzym-Immunoassay (EIA) ODER Western Blot ODER Immunfluoreszenz ODER Chemilumineszenz iii. Eine HIV-Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid, DNA)-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) iv. Eine quantitative HIV-RNA-PCR (oberhalb der Nachweisgrenze des Assays) v. Eine qualitative HIV-RNA-PCR vi. Ein HIV-Nukleinsäuretest <p>b) Probe #2 kann mit einer der folgenden Methoden getestet werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. Antikörper-Schnelltest: bei dieser Option, muss mindestens einer der drei Schnelltests von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen sein, und der dritte Schnelltest muss von einem dritten Hersteller stammen oder auf einem dritten Prinzip oder Epitop beruhen. ii. Ein EIA ODER Western Blot ODER Immunfluoreszenz ODER Chemilumineszenz iii. Eine HIV-DNA-PCR iv. Eine quantitative HIV-RNA-PCR (oberhalb der Nachweisgrenze des Assays) v. Eine qualitative HIV-RNA-PCR vi. Ein HIV-Nukleinsäuretest <p>6. ART-Exposition, virologische Suppression und Resistenzanforderungen, wie folgt:</p> <p>a) Kohorte 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anforderungen an die ART-Exposition, basierend auf dem individuellen Bericht oder dem Bericht der Eltern / Erziehungsberechtigten und, falls verfügbar, bestätigt durch medizinische Aufzeichnungen: <ul style="list-style-type: none"> - Bei Eintritt eine ART-Kombination mit RAL oder DTG plus zwei NRTI erhalten; UND - Bei Eintritt keine NNRTI, Protease-Inhibitoren (PI) oder Cobicistat innerhalb der letzten 30 Tage erhalten; <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virologische Suppression, wie in den medizinischen Aufzeichnungen dokumentiert und wie definiert durch:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Ein oder mehrere HIV-RNA-PCR-Ergebnisse unterhalb des Quantifizierungsniveaus (Below the level of quantification, BLLQ) innerhalb von 15 Monaten vor der Aufnahme in die Studie UND - Wenn innerhalb von 3 Monaten vor der Aufnahme in die Studie HIV-RNA-PCR-Tests durchgeführt wurden, liegen alle Ergebnisse unter der Quantifizierungsschwelle, UND - HIV-RNA-PCR-Ergebnis von weniger als 40 Kopien/ml beim Screening. <p>b) Kohorte 2:</p> <p>i. ART-naiv:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ART-Expositionsanforderungen, basierend auf dem Bericht der Person oder der Eltern / Erziehungsberechtigten und, falls vorhanden, bestätigt durch medizinische Aufzeichnungen: <ul style="list-style-type: none"> - Zum Zeitpunkt des Studienbeginns keine ART zur Behandlung der HIV, einschließlich der Prüfpräparate (Investigational Agents), erhalten (die vorherige Einnahme von ART zur Prävention der perinatalen Übertragung ist zulässig); <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse des genotypischen Screening-Resistenztests weisen auf eine Empfindlichkeit gegenüber DOR, TDF und 3TC hin <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falls verfügbar und in den medizinischen Unterlagen dokumentiert, zeigt jedes frühere genotypische Resistenzergebnis eine Empfindlichkeit gegenüber DOR, TDF und 3TC an. <p>ii. ART-vorbehandelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ART-Expositionsanforderungen, basierend auf dem Bericht der Person oder der Eltern / Erziehungsberechtigten und, falls vorhanden, bestätigt durch medizinische Aufzeichnungen: <ul style="list-style-type: none"> - Keine frühere Änderung der ART aufgrund von klinischem oder virologischem Therapieversagen, nach Meinung des Prüfarztes oder des Beauftragten; <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virologische Suppression, wie in den medizinischen Aufzeichnungen dokumentiert und wie definiert durch: <ul style="list-style-type: none"> - Ein oder mehrere HIV-RNA-PCR-Ergebnisse unterhalb des BLLQ innerhalb von 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie UND - Wenn innerhalb von 3 Monaten vor der Aufnahme in die Studie HIV-RNA-PCR-Tests durchgeführt wurden, liegen alle Ergebnisse unter der Quantifizierungsschwelle, UND - HIV-RNA-PCR-Ergebnis von weniger als 40 Kopien/ml beim Screening <p>UND</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Falls verfügbar und in den medizinischen Aufzeichnungen dokumentiert, zeigt jedes frühere genotypische Resistenzergebnis eine Empfindlichkeit gegenüber DOR, TDF und 3TC an. <ol style="list-style-type: none"> 7. Der Patient hat höchstens eine Grad-2-Anomalie der Laborparameter Hämoglobin, Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), alkalische Phosphatase (AP) und Lipase in den beim Screening entnommenen Proben. 8. Nur für Kohorte 2: Kreatinin, Proteinurie und Glykosurie des Grades 2 oder niedriger bei den beim Screening entnommenen Proben. 9. Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m², anhand von Proben, die beim Screening gewonnen wurden, basierend auf der Schwartz-Gleichung, die wie folgt lautet: Schwartz Formel: $GFR (mL/min/1.73 m^2) = K \times Ht \text{ cm}/P_{creat}$ K = constant Cr mg/mL Kinder 2-12 Jahren 0,55 Frauen 13-21 Jahren 0,55 Männer 13-21 Jahren 0,70 10. Bei Frauen, die die Menarche erreicht haben oder sexuell aktiv sind (nach eigenen Angaben): negativer Schwangerschaftstest bei Eintritt. 11. Frauen, die sexuelle Aktivitäten ausüben, die zu einer Schwangerschaft führen könnten (nach eigenen Angaben), erklären sich bereit, während der Studie und zwei Wochen nach dem endgültigen Absetzen des Studienmedikaments zwei wirksame, medizinisch anerkannte Verhütungsmethoden zu verwenden. 12. Männer, die an sexuellen Aktivitäten beteiligt sind, die zu einer Schwangerschaft führen könnten (nach eigenen Angaben), erklären sich bereit, während der Studie und zwei Wochen nach dem endgültigen Absetzen des Studienmedikaments Kondome zu benutzen. 13. In der Lage und bereit, die Darreichungsformen einzunehmen (Tablette oder, soweit verfügbar, orales Granulat). <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Teilnehmer wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Screening-Phase einer der folgenden Punkte auftrat:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anzeichen einer dekompensierten Lebererkrankung, die sich durch das Vorhandensein oder die Vorgeschichte von Aszites, Ösophagus- oder Magenvarizenblutungen, hepatischer Enzephalopathie oder anderen Anzeichen oder Symptomen fortgeschrittener Lebererkrankungen zeigt. 2. Nur für Kohorte 2: Nachweis des Hepatitis-C-Virus (HCV) mittels RNA-PCR oder laufende oder geplante Behandlung mit einem direkten antiviralen Mittel gegen HCV. 3. Vorhandensein einer aktiven, AIDS-definierenden opportunistischen Infektion. 4. Maligne Erkrankungen in der Vergangenheit, mit Ausnahme von lokal begrenzten bösartigen Erkrankungen wie Plattenepithel- oder Basalzellkarzinomen der Haut. 5. Klinische Nachweise einer Pankreatitis, die vom Arzt bei Eintritt festgestellt wurde. 6. Einnahme von Nafcillin, Dicloxacillin oder eines der verbotenen Medikamente in den letzten 30 Tagen vor Studienbeginn. 7. Frauen, die zum Zeitpunkt des Eintritts einen Säugling stillen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Teilnehme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat, Gerät oder Impfstoff.</p> <p>9. Prüfarzt oder Bevollmächtigter schätzt es als unwahrscheinlich ein, dass der Patient sich an die Studienverfahren hält oder Termine einhält.</p> <p>10. Einnahme von chronischen systemischen Immunsuppressiva oder systemisches Interferon (z. B. zur Behandlung einer HCV-Infektion) in den letzten 30 Tagen vor Studienbeginn oder voraussichtlich Einnahme während der Studie.</p> <p>11. Diagnose einer aktiven Tuberkulose, die derzeit mit einem Rifampicin-haltigen Regime behandelt wird.</p> <p>12. Falls der Teilnehmer einen anderen Zustand aufweist, der nach Ansicht des Prüfarztes oder des Beauftragten die Teilnahme an der Studie gefährlich macht, die Interpretation der Ergebnisdaten der Studie erschwert oder das Erreichen der Studienziele anderweitig beeinträchtigen würde.</p>
4	Intervention	<p>Kohorte 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einzelne Filmtablette mit 100 mg DOR • Einzeldosis zur oralen Einnahme <p>Kohorte 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einzelne zweischichtig gepresste Filmtablette • Fixdosiskombinationstablette mit 100 mg DOR, 300 mg 3TC, und 300 mg TDF^b einmal täglich oral <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • FDC als Granulat mit 33,6 mg DOR, 100 mg 3TC, und 100 mg TDF pro Kapsel, als drei Kapseln zu verabreichen • Einmal täglich zur oralen Einnahme
5	Ziele	<p>Kohorte 1:</p> <p>i. Primäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der PK der Einzeldosis von DOR, wenn sie zusätzlich zu einem stabilen ART-Regime (bestehend aus einem INSTI plus zwei NRTI) eingenommen wird – zur Ermittlung der Schwelle für das Mindestgewicht für die DOR 100 mg Dosis. • Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit einer 2-wöchigen Behandlung mit einer Einzeldosis von DOR bei Kindern und Jugendlichen mit HIV-1-Infektion, wenn sie zu einem stabilen ART-Regime, bestehend aus einem INSTI plus zwei NRTI eingenommen werden. <p>Kohorte 2:</p> <p>i. Primäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit DOR/3TC/TDF bei Kindern und Jugendlichen mit HIV-1-Infektion. <p>ii. Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der PK von DOR, 3TC und Tenofovir bei Kindern und Jugendlichen mit HIV-1-Infektion die DOR/3TC/TDF erhalten,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unter Verwendung intensiver (Tenofovir und 3TC) und semiintensiver (DOR) PK-Probenahme in Woche 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der virologischen Wirksamkeit einer 24-, 48- und 96-wöchigen Behandlung mit DOR/3TC/TDF bei Kindern und Jugendlichen mit HIV-1-Infektion. • Bewertung des 24-, 48- und 96-wöchigen immunologischen Ansprechens (CD4-Zellzahl und prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) von Kindern und Jugendlichen mit HIV-1-Infektion. • Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit einer 48- und 96-wöchigen Behandlung mit DOR/3TC/TDF in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit HIV-1-Infektion. <p>iii. Weitere Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der PK von DOR, 3TC und Tenofovir bei Kindern und Jugendlichen mit HIV-1-Infektion die DOR/3TC/TDF erhalten, mit reduzierter PK-Probenahme bis Woche 48. • Veränderungen des HIV-1-Genotyps und Phänotyp auf DOR und andere Komponenten des Regimes bei Teilnehmern, die ein virologisches Therapieversagen erfahren haben. • Bewertung der Akzeptanz, Schmackhaftigkeit und Adhärenz von DOR/3TC/TDF bei Kindern und Jugendlichen mit HIV-1-Infektion bis Woche 96.
6	Zielkriterien	<p>Kohorte 1:</p> <p>i. Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Area under the plasma concentration-time curve von Zeit Null bis Unendlich ($AUC_{0-\infty}$), maximale Konzentration (C_{max}) und Plasmakonzentration des Arzneimittels 24 Stunden nach Erhalt (C_{24}) der Einzeldosis von DOR. • Sicherheitsendpunkte: alle Unerwünschten Ereignisse (UE), unabhängig vom Schweregrad. • Toxizitätsendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - UE der Stufe 3 oder höher, die als im Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertet wurden. - Schwerwiegende UE (SUE) im Zusammenhang mit der Studienmedikation. - Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE, die als im Zusammenhang mit dem Studienmedikation bewertet wurden. - UE der Stufe 5 (Tod) unabhängig von Zusammenhang mit dem Studienmedikament. <p>Kohorte 2:</p> <p>i. Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsendpunkte: alle UE, unabhängig vom Schweregrad • Toxizitätsendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - UE der Stufe 3 oder höher, die als im Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertet wurden. - SUE im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE, die als im Zusammenhang mit dem Studienmedikation bewertet wurden. - UE der Stufe 5 (Tod) unabhängig von Zusammenhang mit dem Studienmedikation. <p>ii. Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beobachtete AUC₀₋₂₄, beobachtetes C_{max}, und beobachtetes C₂₄ von DOR, 3TC und TDF. • Plasma-HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml. • Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml. • Plasma-HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml. • Log₁₀-Veränderung vom Ausgangswert im Plasma HIV-1-RNA (therapienaive Teilnehmer). • Veränderung der CD4-Zellzahl und des prozentualen Anteils gegenüber dem Ausgangswert / Baseline. • Sicherheitsendpunkte: alle UE, unabhängig vom Schweregrad. • Toxizitätsendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - UE der Stufe 3 oder höher, die als im Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertet wurden. - SUE, die als im Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertet wurden. - Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE, die als im Zusammenhang mit dem Studienmedikation bewertet wurden. - UE der Stufe 5 (Tod) unabhängig von einem Zusammenhang mit dem Studienmedikation. <p>iii. Andere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Plasmakonzentrationen von DOR, 3TC, und Tenofovir. • Genotypische und phänotypische Messungen der Resistenz bei Studienbeginn und bei virologischem Therapieversagen. • Akzeptanz, Schmackhaftigkeit und Adhärenzmaßnahmen.
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien)	<p>Kohorte 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bis zu 20 Teilnehmer sollten in Kohorte 1 aufgenommen werden, um mindestens 12 auswertbare Teilnehmer zu erreichen, davon mindestens vier Teilnehmer zwischen 35 kg und 45 kg. Je nach den PK-Ergebnissen konnten weitere Teilnehmer rekrutiert werden. • Die Rekrutierung von Kohorte 1 sollte innerhalb von 36 Monaten nach der Aufnahme des ersten Teilnehmers abgeschlossen sein. Sollten jedoch aufgrund von PK-Ergebnissen zusätzliche Teilnehmer erforderlich sein, konnte zusätzliche Zeit eingeräumt werden, um die Rekrutierungs- und PK-Ziele vollständig zu erreichen. <p>Kohorte 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bis zu 45 Teilnehmer sollten in Kohorte 2 aufgenommen werden, um mindestens 40 auswertbare Teilnehmer zu erreichen. Auf der Grundlage der PK- und Safety Analysen in Kohorte 1, wenn 35 kg als untere Gewichtsgrenze festgelegt wird, sollten mindestens fünf Teilnehmer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zwischen 35 kg und 45 kg in die Studie aufgenommen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Aufnahme in Kohorte 2 sollte nach Bestätigung der DOR-Dosis in Kohorte 1 beginnen. Die Rekrutierung sollte voraussichtlich innerhalb von 6-12 Monaten nach Aufnahme des ersten Teilnehmers in Kohorte 2 abgeschlossen sein. Sollten jedoch zusätzliche Teilnehmer benötigt werden (z. B. einige Teilnehmer werden nicht als verwertbar eingestuft), konnte zusätzliche Zeit eingeräumt werden, um die Rekrutierungsziele vollständig zu erreichen.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Nicht zutreffend.
9	Verblindung	Keine Verblindung (offene Studie)
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit ist der Patient. Jeder Patient wurde in den entsprechenden Analysesets erfasst und bewertet.
11	Statistische Methoden	<p><i>Datenschnitte:</i> Die primäre Analyse erfolgte nach 24 Wochen. Eine weitere Analyse erfolgte nach 48 Wochen (Wirksamkeit) bzw. zum 07. Juli 2021 (Sicherheit). Die finale Analyse ist nach 96 Wochen geplant.</p> <p><i>Analysepopulation:</i> Die Analysen basierten auf der Gesamtpopulation der behandelten Patienten, d. h. die Analyse umfasste alle Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienintervention einnahmen (Kohorte 1: N = 9; Kohorte 2: N = 45).</p> <p><i>PK-Analysen:</i> Die mittleren Konzentrationen zu nominalen Zeitpunkten wurden verwendet, um die linearen und halblogarithmischen Konzentrations-Zeit-Profile für intensive oder halbintensive Probenahmen für DOR, 3TC oder TDF darzustellen.</p> <p>Die PK-Parameter für DOR, 3TC und TDF für intensive oder halbintensive Probeentnahmen wurden unter Verwendung nicht-kompartimenteller Analysemethoden berechnet. In Kohorte 1 wurden die Steady-State-PK-Parameter für DOR aus der Einzeldosis PK mittels nicht-parametrischer Superpositionierung vorbestimmt. Die PK-Parameter wurden anhand deskriptiver Statistiken zusammengefasst.</p> <p>Die DOR-PK-Ziele für Kohorte 1 zur Unterstützung der Mehrfachdosierung von DOR/3TC/TDF in Kohorte 2 waren Steady-State-Plasmakonzentrationen, 24 Stunden nach der Dosis (beobachtet) ($C_{24,ss}$) > 560 nM, die untere Grenze für die Wirksamkeit auf der Grundlage von Phase III-Studien mit erwachsenen, therapienaiven Teilnehmern mit HIV-1-Infektion und der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Zeit Null bis Unendlich (AUC_{0-inf}) < 64,8 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, die Exposition, die mit 200 mg QD bei Erwachsenen assoziiert ist.</p> <p>In Kohorte 2 wurden die individuellen Plasmakonzentrationen von DOR, 3TC und TDF für spärliche Proben zu jedem Zeitpunkt mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.</p> <p>Alle DOR-PK-Daten aus den beiden Kohorten 1 und 2 wurden in eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Populations-PK-Analyse einbezogen und separat berichtet.</p> <p><i>Sicherheit / Wirksamkeit / Immunologische Ansprechen / Reaktionsanalysen:</i> Sicherheit und Verträglichkeit von DOR und DOR/3TC/TDF wurde kohortenweise bewertet anhand der Bewertung UE, Vitalzeichen und klinischen Vitalparameter und klinischen Laborwerte aller Teilnehmer, die der Studienintervention ausgesetzt waren (die gesamte behandelte Population). Primäre Sicherheitsanalysen wurden für Kohorte 1 mit Daten bis zur Woche 2 für Kohorte 1 und bis Woche 24 für Kohorte 2 durchgeführt.</p> <p>Die Wirksamkeit war ein sekundärer Endpunkt, der nur in Kohorte 2 untersucht wurde. Alle Wirksamkeitsanalysen wurden anhand der "All-Treated-Population" durchgeführt, die Teilnehmer umfasste, die mindestens eine Dosis der der Studienintervention während der Studie einnahmen. Fehlende Werte wurden anhand von zwei Ansätzen wie folgt behandelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der FDA Snapshot-Ansatz, bei dem Teilnehmer mit fehlenden Daten unabhängig vom Grund als Therapieversager betrachtet werden. • Der Ansatz des beobachteten Therapieversagens (Observed Failure-Analyse), bei dem Teilnehmer, die die zugewiesene Behandlung aufgrund mangelnder Wirksamkeit vorzeitig abbrechen, als Therapieversager betrachtet. Teilnehmer mit anderen Arten von fehlenden Daten wurden von der Analyse ausgeschlossen. <p>Der FDA Snapshot-Ansatz war der primäre Ansatz für die Analyse des Patientenanteils, die die virologische Suppression aufrechterhalten haben, basierend auf drei Grenzwerten für Plasma-HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml, < 50 Kopien/ml und < 200 Kopien/ml. Die Observed Failure-Analyse wurde als eine Sensitivitätsanalyse angewandt.</p> <p>Das Immunologische Ansprechen (Veränderung der Anzahl und des Prozentsatzes der CD4+ T-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert) war ein sekundärer Endpunkt und wurde mit der Observed Failure-Analyse analysiert. Die Wirksamkeit der Untergruppen wurde sowohl mit der Observed Failure-Analyse als auch dem FDA Snapshot-Ansatz analysiert.</p>
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Kohorte 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gescreent: N = 11 • Ausgeschlossen: N = 1 • Eingeschlossen: N = 10 <ul style="list-style-type: none"> - Studienintervention erhalten: N = 9 - Studienabbruch: N = 1 (Lost-to-follow-up) <p>Kohorte 2 (bis Woche 48):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gescreent: N = 52 • Ausgeschlossen: N = 7 • Eingeschlossen: N = 45 <ul style="list-style-type: none"> - Therapienaiv: N = 2 - Therapieerfahren: N = 43

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienabbruch nach 8 Wochen: N = 1 (Schwangerschaft) Das Flow-Chart ist im Anschluss an diese Tabelle dargestellt.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Diese Studie ist noch nicht abgeschlossen. <ul style="list-style-type: none"> • Erster Patient, erster Besuch: 02. Juli 2018 • Letzter Patient, letzter Besuch für die präsentierte Analyse zu Woche 48: 20. Januar 2021 • Datenschnitt Sicherheitsanalyse (Nebenwirkungen): 07. Juli 2021
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten zwischen 12 Jahren bis einschließlich 18 Jahren lag bei 15,0 Jahren. Bei einer Geschlechterverteilung von 48,1 % (männlich) zu 51,9 % (weiblich), war die Mehrheit der Teilnehmer asiatisch, nicht hispanisch oder nicht lateinamerikanisch.
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Von den 55 aufgenommenen Patienten wurden 54 Patienten in die Analyse zur PK, sowie die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen eingeschlossen.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3
18	Zusätzliche Analysen	Es wurden regelmäßig Sicherheitsanalysen durch ein unabhängiges, externes Clinical Management Committee (CMC) und Study Monitoring Committee (SMC) durchgeführt.
19	Unerwünschte Wirkungen	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3
	Diskussion	
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Behandlung mit DOR/3TC/TDF führte sowohl bei therapienaiven als auch bei therapieerfahrenen HIV-1-infizierten Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 12 Jahren zu einem sehr guten virologischen und immunologischen Ansprechen. Gleichzeitig wurde das gute Sicherheitsprofil der Kombination belegt.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.
22	Bewertung der Evidenz	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	a: Nach TREND 2004 (4) b: 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil	
	3TC: Lamivudin; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome; ALT: Alanintransaminase; AP: Alkalische Phosphatase; ART: antiretrovirale Therapie; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC ₀₋₂₄ : area under the time-concentration curve über 24 Stunden; AUC _{0-inf} : area under the plasma concentration-time curve von Zeit Null bis Unendlich; BLLQ: unterhalb des Quantifizierungsniveaus; C ₂₄ : Plasmakonzentration des Arzneimittels, 24 Stunden nach der Dosis; C _{max} : maximale beobachtete Wirkstoffkonzentration; C _{24,ss} : Plasmakonzentration im Steady State 24 Stunden nach der Dosis (beobachtet); CD4: Cluster of Differentiation 4; CMC: Clinical Management Committee; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EIA: Enzym-Immunoassay; FDA: Food and Drug Administration; FDC: Fixdosiskombination; gGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; Ht: Körperlänge; INSTI: Integrase Strand Transfer Inhibitor; IRB: Institutional Review Board; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; Pcreat: Serumkreatinin; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PI: Protease-Inhibitor; PK: Pharmakokinetik; RAL: Raltegravir; RNA: Ribonukleinsäure; SMC: Study Monitoring Committee; SOP: Standardarbeitsanweisungen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat); TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; ZNS: zentrales Nervensystem	

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

Abbildung 4-3 (Anhang): Flow-Chart der Studie IMPAACT 2014 (Kohorte 1)

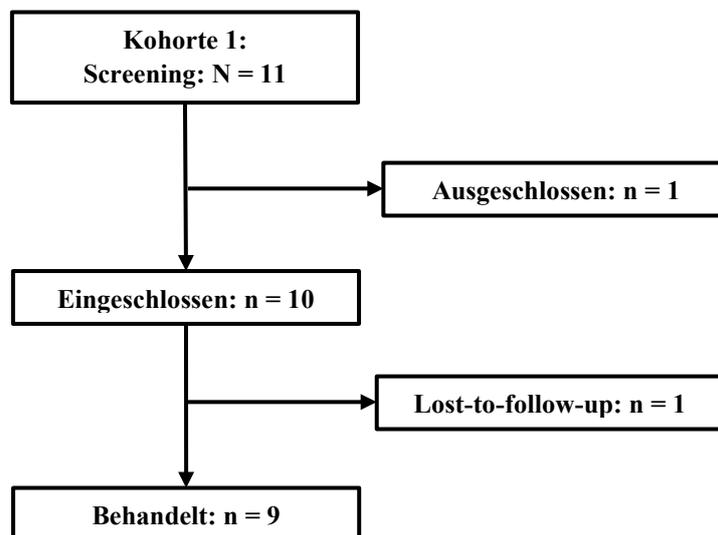
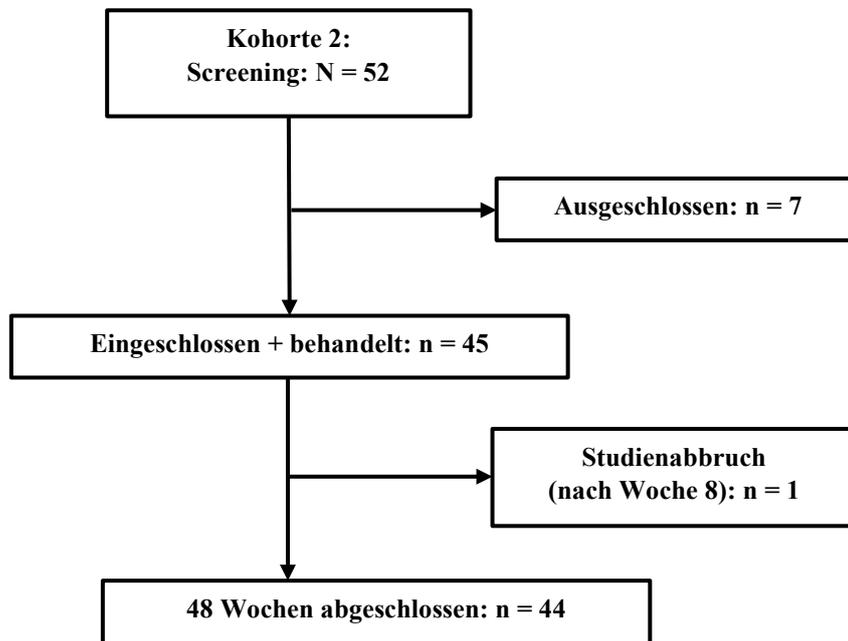


Abbildung 4-4 (Anhang): Flow-Chart der Studie IMPAACT 2014 (Kohorte 2)



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-61 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMPAACT 2014

Studie: IMPAACT 2014 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht, Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan (IMPAACT 2014)	A

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:

A

 Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, nicht kontrollierte, offene multizentrische klinische Phase I/II-Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

 Es lagen keine unterschiedlichen Behandlungsarme vor.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

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

ja unklar nein

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

A

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie IMPAACT 2014 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studie. Eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung entfällt. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Laut Dossievorlage gelten die Ergebnisse solcher Studien aufgrund des Studiendesigns generell als hoch verzerrt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Gesamtüberleben **1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

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

Begründung für die Einstufung:

A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Das Gesamtüberleben ist objektiv und frei von subjektiven Einflüssen bestimmbar. Deshalb ist auch in einer unverblindeten, nicht-kontrollierten Studie eine unverzerrte Bewertung dieses Endpunkts möglich. Da weiterhin keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert wurden, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Studie IMPAACT 2014 als niedrig bewertet.

Endpunkt: __Virologisches Ansprechen__

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A

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

ja nein

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

A

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Das virologische Ansprechen ist jedoch objektiv und frei von subjektiven Einflüssen bestimmbar und sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Aufgrund der standardisierten Erhebung sowie der hohen Wirksamkeit der untersuchten Intervention (Ansprechraten von annähernd 100 %) ist auch mit einer nicht-kontrollierten Studie eine zuverlässige Einstufung der Effektivität möglich. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Virologisches Ansprechen für die Studie IMPAACT 2014 wird deshalb als niedrig bewertet.

Endpunkt: Immunologisches Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Das immunologische Ansprechen ist jedoch objektiv und frei von subjektiven Einflüssen bestimmbar und sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Aufgrund der standardisierten Erhebung sowie der hohen Wirksamkeit der untersuchten Intervention ist auch mit einer nicht-kontrollierten Studie eine zuverlässige Einstufung der Effektivität möglich. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Immunologisches Ansprechen für die Studie IMPAACT 2014 wird deshalb als niedrig bewertet.

Endpunkt: __ Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Auch bei der Erfassung unerwünschter Ereignisse können Verzerrungen aufgrund der Kenntnis der Behandlungszuteilung nicht ausgeschlossen werden. Außerdem war in dieser unverblindeten, nicht-kontrollierten Studie kein Vergleich gegenüber der zVT möglich. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der Studie IMPAACT 2014 wird deshalb als hoch bewertet.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergebnisse zu Woche 24 (primäre Analyse)

Inhaltsverzeichnis Anhang 4-G

Endpunkt Gesamtüberleben.....	157
Endpunkt Virologisches Ansprechen	157
Endpunkt Immunologisches Ansprechen.....	161
Endpunkt Unerwünschte Ereignisse.....	162

Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 4-62 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2 n (%)	Therapieerfahren N = 43 n (%)	Gesamt N = 45 n (%)
Patienten mit Ereignis	0	0	0
Quelle: (5)			

Endpunkt Virologisches Ansprechen

Tabelle 4-63 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2		Therapieerfahren N = 43		Gesamt N = 45	
	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]
<u>FDA Snapshot-Ansatz</u>						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	41/43	95,3 [84,2; 99,4]	42/45	93,3 [81,7; 98,6]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	41/43	95,3 [84,2; 99,4]	42/45	93,3 [81,7; 98,6]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	42/43	97,7 [87,7; 99,9]	43/45	95,6 [84,9; 99,5]
<u>Observed Failure-Analyse</u>						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	41/41	100,0 [91,4; 100,0]	42/43	97,7 [87,7; 99,9]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	41/41	100,0 [91,4; 100,0]	42/43	97,7 [87,7; 99,9]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	42/42	100,0 [91,6; 100,0]	43/44	97,7 [88,0; 99,9]
FDA: Food and Drug Administration; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; KI: Konfidenzintervall RNA: Ribonukleinsäure Quelle: (5)						

Tabelle 4-64 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen (Plasma-HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml) gemäß FDA Snapshot-Ansatz aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2 n (%)	Therapieerfahren N = 43 n (%)	Gesamt N = 45 n (%)
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	1 (50,0)	41 (95,3)	42 (93,3)
HIV-1-RNA ≥ 40 Kopien/ml	1 (50,0)	0	1 (2,2)
Keine virologischen Daten	0	2 (4,7)	2 (4,4)
Abbruch wegen UE oder Tod	0	0	0
Abbruch wegen anderer Gründe, aber unter Schwellenwert	0	1 (2,3)	1 (2,2)
Fehlende Daten, aber in der Studie	0	1 (2,3)	1 (2,2)
FDA: Food and Drug Administration; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RNA: Ribonukleinsäure; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (5)			

Tabelle 4-65 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen (Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) gemäß FDA Snapshot-Ansatz aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2 n (%)	Therapieerfahren N = 43 n (%)	Gesamt N = 45 n (%)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	1 (50,0)	41 (95,3)	42 (93,3)
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml	1 (50,0)	0	1 (2,2)
Keine virologischen Daten	0	2 (4,7)	2 (4,4)
Abbruch wegen UE oder Tod	0	0	0
Abbruch wegen anderer Gründe, aber unter Schwellenwert	0	1 (2,3)	1 (2,2)
Fehlende Daten, aber in der Studie	0	1 (2,3)	1 (2,2)
FDA: Food and Drug Administration; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RNA: Ribonukleinsäure; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (5)			

Tabelle 4-66 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen (Plasma-HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml) gemäß FDA Snapshot-Ansatz aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2 n (%)	Therapieerfahren N = 43 n (%)	Gesamt N = 45 n (%)
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	1 (50,0)	42 (97,7)	43 (95,6)
HIV-1-RNA ≥ 200 Kopien/ml	1 (50,0)	0	1 (2,2)
Keine virologischen Daten	0	1 (2,3)	1 (2,2)
Abbruch wegen UE oder Tod	0	0	0
Abbruch wegen anderer Gründe, aber unter Schwellenwert	0	1 (2,3)	1 (2,2)
Fehlende Daten, aber in der Studie	0	0	0
FDA: Food and Drug Administration; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RNA: Ribonukleinsäure; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (5)			

Tabelle 4-67 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen basierend auf dem Anteil der Patienten mit Plasma-HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml, < 50 Kopien/ml und < 200 Kopien/ml im Zeitverlauf gemäß FDA Snapshot-Ansatz aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2		Therapieerfahren N = 43		Gesamt N = 45	
	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]
<u>Woche 0</u>						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	43/43	100,0 [91,8; 100,0]	43/45	95,6 [84,9; 99,5]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	43/43	100,0 [91,8; 100,0]	43/45	95,6 [84,9; 99,5]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	43/43	100,0 [91,8; 100,0]	43/45	95,6 [84,9; 99,5]
<u>Woche 2</u>						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	39/43	90,7 [77,9; 97,4]	39/45	86,7 [73,2; 94,9]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	39/43	90,7 [77,9; 97,4]	39/45	86,7 [73,2; 94,9]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	39/43	90,7 [77,9; 97,4]	39/45	86,7 [73,2; 94,9]
<u>Woche 4</u>						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	42/43	97,7 [87,7; 99,9]	42/45	93,3 [81,7; 98,6]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	42/43	97,7 [87,7; 99,9]	42/45	93,3 [81,7; 98,6]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	43/43	100,0 [91,8; 100,0]	43/45	95,6 [84,9; 99,5]
<u>Woche 8</u>						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	39/43	90,7 [77,9; 97,4]	39/45	86,7 [73,2; 94,9]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	39/43	90,7 [77,9; 97,4]	39/45	86,7 [73,2; 94,9]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	40/43	93,0 [80,9; 98,5]	40/45	88,9 [75,9; 96,3]
<u>Woche 12</u>						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	40/43	93,0 [80,9; 98,5]	40/45	88,9 [75,9; 96,3]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	40/43	93,0 [80,9; 98,5]	40/45	88,9 [75,9; 96,3]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	41/43	95,3 [84,2; 99,4]	42/45	93,3 [81,7; 98,6]
<u>Woche 16</u>						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	35/43	81,4 [66,6; 91,6]	36/45	80,0 [65,4; 90,4]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	35/43	81,4 [66,6; 91,6]	36/45	80,0 [65,4; 90,4]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	2/2	100,0 [15,8; 100,0]	38/43	88,4 [74,9; 96,1]	40/45	88,9 [75,9; 96,3]
<u>Woche 24</u>						
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	41/43	95,3 [84,2; 99,4]	42/45	93,3 [81,7; 98,6]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	41/43	95,3 [84,2; 99,4]	42/45	93,3 [81,7; 98,6]
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	42/43	97,7 [87,7; 99,9]	43/45	95,6 [84,9; 99,5]
FDA: Food and Drug Administration; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; KI: Konfidenzintervall; RNA: Ribonukleinsäure Quelle: (5)						

Tabelle 4-68 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Virologisches Ansprechen basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline für Log₁₀-Plasma-HIV-1-RNA im Zeitverlauf für therapienaive Patienten gemäß Observed Failure-Analyse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Visite	n	Mittlerer Baselinewert	Mittlere Veränderung [95 %-KI]
Woche 2	2	5,8	-2,0 [-3,8; -0,3]
Woche 4	2	5,8	-2,2 [-5,8; 2,3]
Woche 8	2	5,8	-2,8 [-5,8; 6,7]
Woche 12	2	5,8	-3,6 [-5,8; 1,2]
Woche 16	2	5,8	-3,9 [-5,8; 1,7]
Woche 24	2	5,8	-2,6 [-5,8; 19,0]

HIV:1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; KI: Konfidenzintervall; RNA: Ribonukleinsäure
Quelle: (5)

Endpunkt Immunologisches Ansprechen

Tabelle 4-69 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Immunologisches Ansprechen basierend auf der absoluten Veränderung der CD4-Zellzahlen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Observed Failure-Analyse (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014		Veränderung zu Baseline						
ART-Klassifikation	N	Zeitpunkt	n	Baseline Median	Baseline Mittelwert	Mittelwert [95 %-KI]	SD	Median [Q1, Q3]
Therapienaiv	2	Baseline	2	99,0	99,0			
		Woche 4	2	99,0	99,0	251,5 [-99,0; 677,2]	47,4	251,5 [218,0; 285,0]
		Woche 12	2	99,0	99,0	251,0 [162,1; 339,9]	9,9	251,0 [244,0; 258,0]
		Woche 24	2	99,0	99,0	203,5 [-99,0; 578,3]	41,7	203,5 [174,0; 233,0]
Therapieerfahren	43	Baseline	42	715,0	747,2			
		Woche 4	42	715,0	747,2	27,0 [-26,2; 80,2]	170,8	10,4 [-86,0; 140,0]
		Woche 12	41	714,0	739,3	-6,5 [-58,2; 45,1]	163,7	-4,0 [-80,0; 99,0]
		Woche 24	41	714,0	739,3	79,0 [12,7; 145,3]	210,1	88,0 [-34,0; 216,0]
Gesamt	45	Baseline	44	713,0	717,8			
		Woche 4	44	713,0	717,8	37,2 [-15,5; 90,0]	173,5	17,0 [-80,0; 162,0]
		Woche 12	43	712,0	709,5	5,4 [-46,6; 57,4]	169,0	-4,0 [-80,0; 129,0]
		Woche 24	43	712,0	709,5	84,8 [21,1; 148,4]	206,8	101,0 [-34,0; 217,0]

ART; antiretrovirale Therapie; CD4: Cluster of Differentiation 4; KI: Konfidenzintervall; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil;
SD: Standardabweichung
Quelle: (5)

Tabelle 4-70 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Immunologisches Ansprechen basierend auf der Veränderung des prozentualen Anteils der CD4-Zellzahlen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Observed Failure-Analyse (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014		Veränderung zu Baseline						
ART- Klassifikation	N	Zeitpunkt	n	Baseline Median	Baseline Mittelwert	Mittelwert [95 %-KI]	SD	Median [Q1, Q3]
Therapienaiv	2	Baseline	2	7,6	7,6			
		Woche 4	2	7,6	7,6	5,1 [-7,6; 20,9]	1,8	5,1 [3,8; 6,3]
		Woche 12	2	7,6	7,6	7,9 [-7,6; 25,7]	2,0	7,9 [6,5; 9,3]
		Woche 24	2	7,6	7,6	7,3 [-7,6; 23,1]	1,8	7,3 [6,0; 8,5]
Therapieerfahren	43	Baseline	42	34,4	34,3			
		Woche 4	42	34,4	34,3	-0,6 [-1,8; 0,7]	3,9	0,0 [-3,4; 1,9]
		Woche 12	41	34,3	34,1	-2,5 [-3,7; -1,4]	3,7	-2,1 [-3,2; -0,1]
		Woche 24	41	34,3	34,1	-1,9 [-3,2; -0,7]	3,9	-1,9 [-3,2; 0,6]
Gesamt	45	Baseline	44	34,2	33,1			
		Woche 4	44	34,2	33,1	-0,3 [-1,5; 0,9]	4,0	0,2 [-2,8; 2,3]
		Woche 12	43	34,1	32,9	-2,1 [-3,4; -0,8]	4,2	-2,0 [-3,2; 0,0]
		Woche 24	43	34,1	32,9	-1,5 [-2,8; -0,2]	4,3	-1,7 [-3,2; 1,1]

ART; antiretrovirale Therapie; CD4: Cluster of Differentiation 4; KI: Konfidenzintervall; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil;
SD: Standardabweichung
Quelle: (5)

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-71 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2 n (%) [95 %-KI]	Therapieerfahren N = 43 n (%) [95 %-KI]	Gesamt N = 45 n (%) [95 %-KI]
Patienten mit UE	2 (100,0) [15,8; 100]	43 (100,0) [91,8; 100]	45 (100,0) [92,1; 100]
Patienten mit SUE	0 (0) [0; 84,2]	1 (2,3) [0,1; 12,3]	1 (2,2) [0,1; 11,8]
Patienten mit einem schweren UE (DAIDS ≥ Grad 3)	0 (0) [0; 84,2]	9 (20,9) [10; 36]	9 (20,0) [9,6; 34,6]
Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	0 (0) [0; 84,2]	0 (0) [0; 8,2]	0 (0) [0; 7,9]
Patienten, die wegen eines UE verstorben sind	0 (0) [0; 84,2]	0 (0) [0; 8,2]	0 (0) [0; 7,9]

DAIDS: Division of AIDS; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: (5)

Tabelle 4-72 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mehr als 10 % der Patienten aufgetreten sind, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2 n (%)	Therapieerfahren N = 43 n (%)	Gesamt N = 45 n (%)
SOC Gastrointestinale Erkrankungen	0	5 (11,6)	5 (11,1)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	10 (23,3)	10 (22,2)
SOC Untersuchungen	2 (100,0)	41 (95,3)	43 (95,6)
PT ALT-Erhöhung	0	18 (41,9)	18 (40,0)
PT AST-Erhöhung	0	12 (27,9)	12 (26,7)
PT AP-Erhöhung	0	7 (16,3)	7 (15,6)
PT Bikarbonat-Abnahme	1 (50,0)	6 (14,0)	7 (15,6)
PT Kreatinin-Erhöhung	1 (50,0)	11 (25,6)	12 (26,7)
PT Glucose-Erhöhung	1 (50,0)	4 (9,3)	5 (11,1)
PT Kalium-Abnahme	0	6 (14,0)	6 (13,3)
PT Blutdruck-Erhöhung	0	6 (14,0)	6 (13,3)
PT CO ₂ -Abnahme	0	9 (20,9)	9 (20,0)
PT eGFR-Abnahme	1 (50,0)	18 (41,9)	19 (42,2)
Lipase-Erhöhung	1 (50,0)	5 (11,6)	6 (13,3)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (50,0)	8 (18,6)	9 (20,0)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1 (50,0)	6 (14,0)	7 (15,6)
PT Kopfschmerzen	0	6 (14,0)	6 (13,3)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	14 (32,6)	14 (31,1)
PT Husten	0	7 (16,3)	7 (15,6)
PT Nasale Kongestion	0	6 (14,0)	6 (13,3)
PT Produktiver Husten	0	5 (11,6)	5 (11,1)
PT Rhinorrhoe	0	5 (11,6)	5 (11,1)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (50,0)	4 (9,3)	5 (11,1)
MedDRA, Version 23.0			
ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CO ₂ : Kohlendioxid; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse			
Quelle: (5)			

Tabelle 4-73 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (\geq Grad 3 gemäß DAIDS), die bei mehr als 5 % der Patienten aufgetreten sind, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Therapienaiv N = 2 n (%)	Therapieerfahren N = 43 n (%)	Gesamt N = 45 n (%)
SOC Untersuchungen	0	6 (14,0)	6 (13,3)
eGFR-Abnahme	0	3 (7,0)	3 (6,7)
DAIDS: Division of AIDS; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse Quelle: (5)			