

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

*Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid  
(Biktarvy<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

### **Modul 4A**

*Zur Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg mit HIV-1-Infektion. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein.*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>11</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	16
4.2.1 Fragestellung.....	16
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	18
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	25
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	26
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	30
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	30
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	38
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	39
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	41
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	43
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	43
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	44
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	48
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	49
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	51
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	53
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	54
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	54
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	59
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	61

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	62
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	62
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	62
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	62
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	63
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	63
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	65
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	65
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	65
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	65
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	66
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	67
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	67
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	68
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	68
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	68
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Weitere Untersuchungen .....	68
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	69
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	71
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	73
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	73
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	74
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	76
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	76
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	85
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	87
4.3.2.3.3.1	Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen) – Weitere Untersuchungen.....	87
4.3.2.3.3.2	Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) – Weitere Untersuchungen .....	91
4.3.2.3.3.3	Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen.....	94
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – Weitere Untersuchungen .....	98
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	98
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	98
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	98
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	99
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	100
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	100
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	100

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	100
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	101
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	101
4.6	Referenzliste.....	106
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>110</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>114</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>116</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>117</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>175</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>183</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von BIC/FTC/TAF zur zVT bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen und Kindern..	19
Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von BIC/FTC/TAF zur zVT bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen und Kindern .....	21
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	44
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	49
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	52
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	54
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	58
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-16: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	60
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....	61
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	63
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	63
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	64
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	64
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	66
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	67
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	67
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	67
Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM .....	70
Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	70
Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	73
Tabelle 4-30: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM .....	74
Tabelle 4-31: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	75
Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM .....	77
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen (Safety-Population) – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM .....	79
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen (Safety-Population) – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM .....	79
Tabelle 4-35: Patientendisposition (Safety-Population) – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	82
Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	86
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zbAM .....	87
Tabelle 4-38: Operationalisierung von virologischer Wirksamkeit.....	88
Tabelle 4-39: Ergebnisse für virologisches Ansprechen/Versagen (Snapshot-Algorithmus; HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population) .....	89
Tabelle 4-40: Ergebnisse für virologisches Ansprechen/Versagen (Missing=Excluded; HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population) .....	90
Tabelle 4-41: Ergebnisse für virologisches Ansprechen/Versagen (Missing=Failure; HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population)...	90

Tabelle 4-42: Operationalisierung von immunologischer Wirksamkeit .....	91
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population).....	92
Tabelle 4-44: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen .....	94
Tabelle 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Safety-Population) .....	95
Tabelle 4-46: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	100
Tabelle 4-47 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 24. Oktober 2022.....	111
Tabelle 4-48 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 bis heute: 24. Oktober 2022 .....	112
Tabelle 4-49 (Anhang): Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 24. Oktober 2022.....	113
Tabelle 4-50 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche und Kinder ( $\geq 2$ bis $< 18$ Jahre und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg) .....	117
Tabelle 4-51 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche und Kinder ( $\geq 2$ bis $< 18$ Jahre und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg) .....	117
Tabelle 4-52 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – antiretroviral vorbehandelte Jugendliche und Kinder ( $\geq 2$ bis $< 18$ Jahre und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg) .....	145
Tabelle 4-53 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – antiretroviral vorbehandelte Jugendliche und Kinder ( $\geq 2$ bis $< 18$ Jahre und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg).....	146
Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS1474.....	175
Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS1474.....	184

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod) .....	36
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	46
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM BIC/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 bis <18 Jahren .....	47
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM BIC/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 bis <18 Jahren. ....	48
Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	59
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Abbildung 7: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod) .....	105
Abbildung 8: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses für die Studie GS1474 (Kohorte 1; 2 und 3). ....	182

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
/co	Geboostert mit Cobicistat
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATV	Atazanavir
AUC	Area Under the Curve
BIC	Bictegravir
BMI	Body Mass Index
C	Beobachtete Plasmakonzentration des Arzneimittels
CD4	Cluster of Differentiation 4
CL	Clearance
COBI	Cobicistat
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Krankheit 2019
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV	Varianzkoeffizien
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
eGFR <sub>Schwartz</sub>	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Schwartz (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EVG	Elvitegravir
FAS	Full-Analysis-Set

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HI-Virus/HIV	Humanes Immundefizienzvirus
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
INI	Integrase-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
KS	Kaposi-Sarkom
LPV	Lopinavir
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten in der Analyse
n	Anzahl der Patienten in der Kategorie/mit Ereignis
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
OR	Odds Ratio
PK	Pharmakokinetik
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RAL	Raltegravir
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
RT	Reverse Transkriptase
SAS	Safety-Analysis-Set
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate-Threshold-Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
$t_{1/2}$	Eliminationshalbwertszeit des Arzneimittels im Plasma
TAF	Tenofovirafenamid
TFV	Tenofovir
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
$V_z$	Verteilungsvolumen des Arzneimittels
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (BIC/FTC/TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Gemäß Label wird BIC/FTC/TAF zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) 1 infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI), FTC oder Tenofovir (TFV) nachgewiesen worden sein.

Die Fragestellung, die im vorliegenden Dossier untersucht wird, ergibt sich aus der Zulassungserweiterung von BIC/FTC/TAF auf Jugendliche und Kinder ab 2 bis  $< 18$  Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg. Die für dieses Dossier relevante Population sind somit antiretroviral nicht-vorbehandelte und antiretroviral vorbehandelte Jugendliche und Kinder  $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 14. Januar 2022 (Beratungsanforderung 2021-B-390) wurde folgende zVT für die Teilpopulationen der Jugendlichen und Kinder von 2 bis  $< 18$  Jahren, die mit HIV-1 infiziert sind, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt:

Antiretroviral nicht-vorbehandelt:

- Jugendliche (12 bis  $< 18$  Jahre): Abacavir (ABC)+(/)Lamivudin (3TC) oder FTC/TAF, jeweils in Kombination mit Dolutegravir (DTG)
- Kinder (6 bis  $< 12$  Jahre): ABC+(/)3TC oder ABC+FTC, jeweils in Kombination mit DTG
- Kinder (2 bis  $< 6$  Jahre): ABC+(/)3TC oder ABC+FTC, jeweils in Kombination mit DTG oder Raltegravir (RAL) oder Nevirapin (NVP) oder Lopinavir (LPV), geboostert mit Ritonavir (/r)

In einer ergänzenden Information des G-BA über eine Änderung der zVT vom 24. Mai 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-104z) wurde die zVT wie folgt geändert:

- Für Jugendliche ab 12 bis  $< 18$  Jahren: ABC+(/)3TC oder ABC+FTC oder FTC/TAF, jeweils in Kombination mit DTG oder Elvitegravir<sup>1</sup> (EVG), geboostert mit Cobicistat (COBI, /co), oder Darunavir (DRV)/r oder Atazanavir (ATV)/r

---

<sup>1</sup> EVG/co ist nur koformuliert als EVG/COBI/FTC/TDF und EVG/COBI/FTC/TAF verfügbar.

- Für Kinder ab 6 bis <12 Jahren: ABC+(/ )3TC oder ABC+FTC, jeweils in Kombination mit DTG oder DRV/r oder ATV/r
- Für Kinder ab 2 bis <6 Jahren: ABC+3TC oder ABC+FTC, jeweils in Kombination mit DTG oder RAL oder NVP oder LPV/r oder DRV/r oder ATV/r

Antiretroviral vorbehandelte Kinder und Jugendliche ab 2 bis <18 Jahren:

- Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Aus der festgelegten zVT des G-BA ergeben sich für die Population der Jugendlichen und Kinder ab 2 bis <18 Jahren sechs Teilpopulationen.

Die Nutzenbewertung erfolgt, sofern verfügbar, nach den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität (z. B. virologisches Ansprechen), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

### Datenquellen

Es liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu BIC/FTC/TAF bei Jugendlichen und Kindern ab 2 bis <18 Jahren mit HIV-1-Infektion vor.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Einschlusskriterien für die einzuschließenden Studien werden für die untersuchte Population wie folgt definiert:

- Population:
  - Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (12 bis <18 Jahre) und Kinder (6 bis <12 Jahre, 2 bis <6 Jahre)
  - Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (12 bis <18 Jahre) und Kinder (6 bis <12 Jahre, 2 bis <6 Jahre)mit einer HIV-1-Infektion
- Intervention: BIC/FTC/TAF gemäß Fachinformation
- Vergleichstherapie:
  - Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche ab 12 bis <18 Jahren:
    - ABC+(/ )3TC oder ABC+FTC oder FTC/TAF, jeweils in Kombination mit DTG oder EVG/co oder DRV/r oder ATV/r
  - Antiretroviral nicht-vorbehandelte Kinder ab 6 bis <12 Jahren:

- ABC+(/)3TC oder ABC+FTC, jeweils in Kombination mit DTG oder DRV/r oder ATV/r
- Antiretroviral nicht-vorbehandelte Kinder ab 2 bis <6 Jahren:
  - ABC+3TC oder ABC+FTC, jeweils in Kombination mit DTG oder RAL oder NVP oder LPV/r oder DRV/r oder ATV/r
- Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche und Kinder ab 2 bis <18 Jahren:
  - Individuelle antiretrovirale Therapie
- Endpunkte: Virologische Wirksamkeit, immunologische Wirksamkeit, UE (inkl. Mortalität), gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
- Studiendauer:  $\geq 48$  Wochen
- Publikationstyp: Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht

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

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

Die eingeschlossene Studie wird mittels Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Kriterien beschrieben und das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene wird gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet.

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

Es liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu BIC/FTC/TAF bei Jugendlichen und Kindern vor.

Da die Studie GS-US-380-1474 (im Folgenden GS1474) zur Zulassung von BIC/FTC/TAF bei Jugendlichen und Kindern  $\geq 2$  bis <18 Jahre und mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg geführt hat, werden die Ergebnisse aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem auch ihrer klinischen Relevanz in der hochrelevanten Teilpopulation der Jugendlichen und Kinder dargestellt, jedoch nicht zur Zusatznutzenbewertung herangezogen.

#### ***Endpunkt: Virologische Wirksamkeit***

Zu Woche 48 erreichten 98% der Patienten aus Kohorte 1, 98% aus Kohorte 2 und 95,5% aus Kohorte 3 ein virologisches Ansprechen.

***Endpunkt: Immunologische Wirksamkeit***

Die Cluster of Differentiation 4 (CD4)-Zellzahl/ $\mu\text{L}$  lag zu Woche 48 im Schnitt in Kohorte 1 bei 729 Zellen/ $\mu\text{l}$ , in Kohorte 2 bei 897 Zellen/ $\mu\text{L}$  und in Kohorte 3 bei 1.004 Zellen/ $\mu\text{L}$ . Damit betrug die mittlere Änderung zur Baseline in Kohorte 1 -22 Zellen/ $\mu\text{L}$ , in Kohorte 2 -40 Zellen/ $\mu\text{l}$  und in Kohorte 3 -94 Zellen/ $\mu\text{L}$ .

***Endpunkt: UE***

Bei 84,0% der Patienten aus Kohorte 1, bei 88,0% der Patienten aus Kohorte 2 und bei 81,8% der Patienten aus Kohorte 3 trat mindestens ein UE auf. Insgesamt trat bei 8,0% der Patienten in Kohorte 1 und 2,0% der Patienten in Kohorte 2 jeweils mindestens ein Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf und 10,0% der Patienten in Kohorte 1 und 2,0% der Patienten in Kohorte 2 litten an einem schweren UE. Ein Patient berichtete von suizidalen Gedanken, die als schweres UE Grad 4 eingestuft wurden. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten bei 2,0% der Patienten in Kohorte 2 auf und es gab keine Todesfälle.

Die häufigsten UE (Preferred Terms [PT], die bei mindestens 10% der Gesamtpopulation auftraten) waren Diarrhö, Erbrechen, Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Influenza, Pharyngitis durch Streptokokken, Impetigo, Harnwegsinfekt, Arthralgie, Kopfschmerzen, Vaginaler Ausfluss, Husten, Rhinorrhoe und allergische Rhinitis.

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen*****Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß***

Obwohl gerade in den letzten Jahren eine Reihe von modernen Substanzen oder Substanzkombinationen für Jugendliche und teilweise auch Kinder zugelassen wurden und heute eine Reihe von hochwirksamen und sehr gut verträglichen antiretroviralen Optionen für die Initialtherapie zur Verfügung stehen, besteht ein großer therapeutischer Bedarf für weitere Verbesserungen, denn Umstellungen sind nach wie vor häufig notwendig. Um eine lebenslange patientenindividuelle Therapie sicherzustellen, bedarf es daher kontinuierlich weiterer Verbesserungen, insbesondere auch für die Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 2 bis <18 Jahren. BIC/FTC/TAF stellt somit eine relevante Therapieoption dar, welche neben der hohen Wirksamkeit eine sehr gute Verträglichkeit aufweist. Zudem ist es ein weiteres verfügbares Single-Tablet-Regime, das die in der Indikation besonders notwendige Adhärenz fördert.

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von BIC/FTC/TAF bei Jugendlichen und Kindern  $\geq 2$  bis <18 Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg mit HIV-1-Infektion vorliegen, wird formal **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT. Gemäß dem Label wird BIC/FTC/TAF zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) 1 infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir nachgewiesen worden sein [1].

Die für dieses Dossier relevante Population sind Jugendliche und Kinder ab 2 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg.

#### **Patientenpopulation**

In einem bereits eingereichten Nutzendossier für BIC/FTC/TAF (Vorgangsnummer 2018-07-01-D-364) wurden erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion untersucht.

Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde nun BIC/FTC/TAF für Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg zugelassen. Die

nutzenbewertungsrelevante Patientenpopulation ist nach Alter und Behandlungsstatus zu unterscheiden (siehe zVT), sodass sich folgende Teilpopulationen ergeben:

- Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren
- Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren
- Antiretroviral nicht-vorbehandelte Kinder  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahren
- Antiretroviral vorbehandelten Kinder  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahren
- Antiretroviral nicht-vorbehandelte Kinder  $\geq 2$  bis  $< 6$  Jahren
- Antiretroviral vorbehandelte Kinder  $\geq 2$  bis  $< 6$  Jahren

### Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Fixkombination BIC/FTC/TAF, die in zwei Dosierungen vorliegt und jeweils einmal täglich oral eingenommen wird: BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) für Jugendliche und Kinder  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 25$  kg und BIC/FTC/TAF (30/120/15 mg) für Kinder  $\geq 2$  Jahre und einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg.

Patienten, die im Verlauf der Studie ein Gewicht von  $\geq 25$  kg erreichten, wurden auf die Dosierung für Patienten  $\geq 25$  kg (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg) umgestellt.

### Vergleichstherapie

Für BIC/FTC/TAF wurden als zVT für antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Jugendliche und Kinder vom G-BA folgende Therapien festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 14. Januar 2022, Beratungsanforderung 2021-B-390) [2]:

Antiretroviral nicht-vorbehandelt:

- Jugendliche (12 bis  $< 18$  Jahre): ABC+(/ )3TC oder FTC/ TAF, jeweils in Kombination mit DTG
- Kinder (6 bis  $< 12$  Jahre): ABC+(/ )3TC oder ABC+FTC, jeweils in Kombination mit DTG
- Kinder (2 bis  $< 6$  Jahre): ABC+(/ )3TC oder ABC+FTC, jeweils in Kombination mit DTG oder RAL oder NVP oder LPV/r

In einer ergänzenden Information des G-BA über eine Änderung der zVT vom 24. Mai 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-104z) wurde die zVT wie folgt geändert [3]:

- Jugendliche (12 bis  $< 18$  Jahre): ABC+(/ )3TC oder ABC+FTC oder FTC/TAF, jeweils in Kombination mit DTG oder EVG/co oder DRV/r oder ATV/r
- Kinder (6 bis  $< 12$  Jahre): ABC+(/ )3TC oder ABC+FTC, jeweils in Kombination mit DTG oder DRV/r oder ATV/r

- Kinder (2 bis <6 Jahre): ABC+3TC oder ABC+FTC, jeweils in Kombination mit DTG oder RAL oder NVP oder LPV/r oder DRV/r oder ATV/r

Antiretroviral vorbehandelte Kinder und Jugendliche (2 bis <18 Jahre):

- Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Der Festlegung des G-BA zu den zVT wird gefolgt.

### Endpunkte

Als patientenrelevant werden folgende Endpunkte eingestuft und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Morbidität
  - Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse
  - Mortalität
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - Schwere UE (Grad 3-4)
  - Therapieabbrüche aufgrund UE
  - Häufige UE, SUE und schwere UE nach System Organ Class (SOC) und PT

### Studientypen

RCT weisen die geringste Ergebnisunsicherheit auf und liefern, sofern methodisch adäquat und für die jeweiligen Fragestellungen angemessen durchgeführt, die für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention zuverlässigsten Ergebnisse. Dementsprechend werden für die Zusatznutzenbewertung, sofern möglich, RCT zugrunde gelegt.

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

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist

zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Gemäß den im vorherigen Abschnitt 4.2.1 definierten Komponenten der Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF in den entsprechenden Populationen wird nach Studien gesucht, die die folgenden Kriterien erfüllen:

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von BIC/FTC/TAF zur zVT bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen und Kindern

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Population	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche und Kinder ( $\geq 2$ bis $< 18$ Jahre und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg), die mit dem HIV-1 infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein.	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit anderen Infektionen</li> <li>• Gesunde Personen</li> <li>• Erwachsene Patienten <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Kinder <math>&lt; 2</math> Jahre oder mit einem Körpergewicht von <math>&lt; 14</math> kg</li> <li>• Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche und Kinder</li> </ul>	1
Intervention	Einmal täglich 50 mg BIC, 200 mg FTC und 25 mg TAF für Jugendliche und Kinder $\geq 6$ Jahre und mit einem Körpergewicht von $\geq 25$ kg. Einmal täglich 30 mg BIC, 120 mg FTC und 15 mg TAF für Kinder $\geq 2$ Jahre und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg.	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Vergleichstherapie	<p>Jugendliche <math>\geq 12</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ABC+(/ )3TC oder ABC+FTC oder TAF/FTC, jeweils in Kombination mit DTG oder EVG/co oder DRV/r oder ATV/r</li> </ul> <p>Kinder <math>\geq 6</math> bis <math>&lt; 12</math> Jahre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ABC+(/ )3TC oder ABC+FTC, jeweils in Kombination mit DTG oder DRV/r oder ATV/r</li> </ul> <p>Kinder <math>\geq 2</math> bis <math>&lt; 6</math> Jahre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ABC+3TC oder ABC+FTC, jeweils in Kombination mit DTG oder RAL oder NVP oder LPV/r oder DRV/r oder ATV/r</li> </ul>	3	Andere Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3
Endpunkte	<p>Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen/Versagen)</li> <li>Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)</li> <li>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>UE (inkl. Mortalität)</li> </ul>	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Andere Studientypen	5
Studiendauer	$\geq 48$ Wochen	6	$< 48$ Wochen	6
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> <li>Review-Artikel, Meta-Analysen</li> <li>Case Reports</li> <li>Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts)</li> <li>Studienregistereintrag in dem keine Ergebnisse verfügbar sind</li> <li>Jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden</li> </ul>	7
<p>/co=Geboostert mit Cobicistat, /r=Geboostert mit Ritonavir, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, ATV=Atazanavir, BIC=Bictegravir, CD4=Cluster of Differentiation 4, CONSORT=Consolidated Standards Of Reporting Trials, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, LPV=Lopinavir; NVP=Nevirapin, RAL=Raltegravir, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, TAF=Tenofovirafenamid, TFV=Tenofovir, UE=Unerwünschtes Ereignis</p>				

Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von BIC/FTC/TAF zur zVT bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen und Kindern

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Population	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche und Kinder ( $\geq 2$ bis $< 18$ Jahre und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg), die mit dem HIV-1 infiziert sind.  Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein.	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit anderen Infektionen</li> <li>• Gesunde Personen</li> <li>• Erwachsene Patienten <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Kinder <math>&lt; 2</math> Jahre oder mit einem Körpergewicht von <math>&lt; 14</math> kg</li> <li>• Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche und Kinder</li> </ul>	1
Intervention	Einmal täglich 50 mg BIC, 200 mg FTC und 25 mg TAF für Jugendliche und Kinder $\geq 6$ Jahre und mit einem Körpergewicht von $\geq 25$ kg.  Einmal täglich 30 mg BIC, 120 mg FTC und 15 mg TAF für Kinder $\geq 2$ Jahre und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg.	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	Individuelle antiretrovirale Therapie	3	Andere Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen/Versagen)</li> <li>• Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• UE (inkl. Mortalität)</li> </ul>	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Andere Studientypen	5
Studiendauer	$\geq 48$ Wochen	6	$< 48$ Wochen	6

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Review-Artikel, Meta-Analysen</li> <li>• Case Reports</li> <li>• Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts)</li> <li>• Studienregistereintrag in dem keine Ergebnisse verfügbar sind</li> <li>• Jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden</li> </ul>	7
<small>BIC=Bictegravir, CD4=Cluster of Differentiation 4, CONSORT=Consolidated Standards Of Reporting Trials, FTC=Emtricitabin, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, TAF=Tenofovirafenamid, TFV=Tenofovir, UE=Unerwünschtes Ereignis</small>				

## **Begründung der Wahl der Einschlusskriterien für Studien für den direkten Vergleich**

### ***Population***

Die Patientenpopulation ergibt sich aus dem Wortlaut der Zulassung für BIC/FTC/TAF. Die für dieses Dossier relevante Zulassungserweiterung umfasst die Populationen der Jugendlichen und Kinder  $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg.

Die sechs Teilpopulationen der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Jugendlichen und Kinder ( $\geq 2$  bis  $< 6$  Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg) werden separat betrachtet.

### ***Intervention***

Das Kriterium der Intervention ergibt sich aus dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) BIC/FTC/TAF, das laut Fachinformation einmal täglich oral eingenommen wird. Die Fixkombination BIC/FTC/TAF liegt in zwei Dosierungen vor: 50/200/25 mg für Patienten  $\geq 25$  kg und 30/120/15 mg für Patienten  $\geq 14$  kg.

### ***Vergleichstherapie***

Das Kriterium der Vergleichstherapie ergibt sich gemäß Festlegung des G-BA vom 14. Januar 2022 (Beratungsanforderung 2021-B-390) [2] und vom 24. Mai 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-104z) [3].

### ***Endpunkte***

Das Kriterium der Endpunkte ergibt sich aus den in der Indikation der HIV-1-Infektion etablierten und validierten patientenrelevanten Endpunkten, wie in Abschnitt 4.2.1 definiert.

### **Studientyp**

RCT sind, sofern der jeweiligen Fragestellung entsprechend und methodisch adäquat durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Es wird somit ausschließlich nach RCT gesucht.

### **Studiendauer**

Das Kriterium der Mindeststudiendauer ergibt sich aus der Leitlinie der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) [4], die eine Bewertung des primären Endpunkts (Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL) nach 48 Wochen als adäquat einstuft. In der aktualisierten Leitlinie der EMA ist dies unverändert [5].

Dabei ist zu berücksichtigen, dass antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten, die mit HI-Virus infiziert sind, welches keine Resistenz-assoziierten Mutationen aufweist, nach der neuen Leitlinie gleichzusetzen sind:

“In this guidance document, the term *treatment naïve* refers to patients who have not previously received antiretroviral therapy, and who are infected with HIV without mutations conferring drug resistance in their major viral populations, as determined by standard genotypic assays (i.e. virus that is predicted to be fully susceptible)” [5].

Demnach gilt auch das Kriterium einer Mindeststudiendauer von 48 Wochen gleichermaßen für antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten, die mit HI-Virus infiziert sind, das keine Resistenz-assoziierten Mutationen aufweist.

## **4.2.3 Informationsbeschaffung**

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

### **4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM BIC/FTC/TAF, die einen direkten Vergleich mit der jeweiligen zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

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

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

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

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

Zusätzlich wird in dem Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/>) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers [pU], bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche) identifiziert wurden, gesucht. Für diese Suchen erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

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

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>2</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

<sup>2</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

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

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

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

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

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

hinsichtlich der Bewertung der Relevanz, findet eine Diskussion zur Klärung des Ein- oder Ausschlusses statt.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

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

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

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

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials**

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen werden dabei folgende Aspekte bewertet [6]:

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

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

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

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

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene werden tabellarisch zusammengefasst und gemäß der Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt

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

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

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

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

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

<sup>3</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>4</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>5</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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

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

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

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

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

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

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

Relevante demografische Charakteristika zu Baseline umfassen

- Alter,

- Geschlecht,
- Abstammung,
- Body Mass Index (BMI) und
- Tanner-Stadien.

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden, sofern verfügbar,

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

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

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

- Morbidität:
  - Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- UE:
  - Mortalität
  - Gesamtrate UE
  - SUE
  - UE Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - Häufige UE, SUE und schwere UE nach SOC und PT

Als Effektschätzer für die Einzelstudien werden für binäre Variablen das relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) berechnet. Zur Interpretation der Ergebnisse wird primär das OR herangezogen.

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

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz (MD) berechnet. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen wird – sofern keine Responderanalysen durchgeführt werden können – zur Abschätzung der klinischen Relevanz des Unterschieds zusätzlich die standardisierte MD (SMD) mittels Hedges'  $g$  berechnet. Dazu wird die Lage des Konfidenzintervalls (KI) in Bezug auf die Irrelevanzgrenze von 0,2 betrachtet [7].

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

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

Ergebnisse von nicht-vergleichenden Studien werden lediglich deskriptiv dargestellt.

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

### **Morbidität**

Grundsätzlich ist die Erhebung von klinischen Endpunkten zu Mortalität und Morbidität in klinischen Studien aufgrund der großen virologischen und immunologischen Therapieerfolge seit Einführung der hochwirksamen antiretroviralen Therapie zunehmend impraktikabel. Das Fortschreiten der Erkrankung wird durch die antiretrovirale Therapie so stark verlangsamt, dass eine unverhältnismäßig lange Beobachtungszeit in klinischen Studien nötig wäre, um klinische Endpunkte wie Morbidität und Mortalität adäquat zu erfassen. Die Ereignishäufigkeiten bei normaler Studiendauer von 48 und 96 Wochen oder selbst 144 Wochen sind nicht ausreichend. Klinische Endpunkt-Studien sind vor diesem Hintergrund kaum mehr möglich: Zum einen ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis auf einem Regime zu belassen, wenn dies gegebenenfalls durch eine Therapieumstellung verhindert werden könnte, zum anderen stellen sowohl die erforderliche Studiendauer als auch die notwendige Patientenzahl praktische Hindernisse dar. Die klare Korrelation zwischen den Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl und den entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitäts-Endpunkten ist in klinischen Studien vielfach validiert worden [8, 9]. Entsprechend werden Zulassungsstudien im HIV-Bereich seit 1997 im Grunde ausnahmslos unter Verwendung der im Folgenden beschriebenen validierten Surrogate durchgeführt.

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

Wie auch bereits durch den G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) festgestellt, ist die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich unbestritten und der primäre Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ wird in der Gesamtschau der nachfolgend aufgeführten Argumente als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-

definierende Erkrankungen/Tod“ eingeschätzt [10-13]: Als Gründe für die Einschätzung des Endpunktes Viruslast als valides Surrogat stützt sich das IQWiG auf folgende Punkte:

- Arzneimittelstudien, die auf die Reduzierung der Viruslast ausgerichtet waren, führten im Behandlungsalltag zu einer dramatischen Verbesserung der Prognose für HIV-Patienten hinsichtlich Überleben und Ausbruch der Erkrankung.
- Das biologische Modell ist plausibel.
- Die Korrelation zwischen der individuellen Veränderung der Viruslast und dem Risiko für „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ ist sehr deutlich [8].
- Auch Daten auf Studienebene (Meta-Regressionen) widersprechen dieser Assoziation nicht, auch wenn eine klare Korrelation zwischen den Effekten auf das Surrogat und den Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ kaum gegeben ist. Bei diesen Studien wird der Zusammenhang wahrscheinlich durch den Einschluss vieler Nichtunterlegenheitsstudien (nahe am Nullpunkt) verwässert. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzens für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ auf Basis des Surrogats nicht quantifiziert werden.

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

Der von EMA und der Food and Drug Administration (FDA) empfohlene primäre Endpunkt in klinischen Studien zu antiretroviralen Produkten bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten ist der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze zu Woche 48 [5, 14]. Da die Patienten bei Einschluss in die Studie ein replizierendes Virus und damit eine nachweisbare Viruslast aufweisen, ist der virologische Endpunkt von Interesse der virologische Erfolg, sprich die Anzahl der Patienten, die durch die antiretrovirale Therapie virologisch supprimiert werden. Dabei hat die zeitliche Dynamik des Viruslastabfalls eine erhebliche Bedeutung: Leitlinien-gemäß sollte die Viruslast drei, bei hoher Ausgangsviruslast spätestens jedoch sechs Monate nach dem Beginn einer antiretroviralen Therapie unter der Nachweisgrenze sein, anderenfalls sollte eine Umstellung der Therapie in Betracht gezogen werden [15-17]. Bei sehr hoher Viruslast kann es auch etwas länger als sechs Monate dauern [17]. Hintergrund dieser Empfehlung ist das bei viraler Replikation potentiell immer vorhandene Risiko einer Resistenzentwicklung: So lange das Virus repliziert und der Patient nicht virologisch supprimiert ist, können Resistenzen selektiert werden. Zudem zeigen Daten, dass die Dauerhaftigkeit einer Therapie mit der Dynamik des Viruslastabfalls korreliert: Je schneller und tiefer die Viruslast abfällt, desto dauerhaft wirksamer die Therapie [18-21]. Vor diesem Hintergrund hat Virologisches Ansprechen zu Woche 48 im Grunde eine mindestens ebenso große Bedeutung wie Virologisches Ansprechen zu Woche 96.

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

Anders als bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten empfiehlt die FDA in klinischen Studien zu antiretroviralen Produkten bei antiretroviral vorbehandelten, virologisch supprimierten Patienten mittlerweile den Anteil der Patienten mit einer Viruslast oberhalb der

Nachweisgrenze zu Woche 48 als primären Endpunkt [14]. Da die Patienten bei Einschluss in die Studie bereits virologisch supprimiert (Viruslast <Nachweisgrenze) sind, wird als virologischer Endpunkt von Interesse nicht mehr der bereits bestehende virologische Erfolg, sondern das virologische Versagen, sprich die Anzahl der Patienten, die unter der antiretroviralen Therapie die virologische Kontrolle verlieren, betrachtet. Hintergrund der Änderung der Empfehlung zum primären Endpunkt in Umstellungsstudien mit virologisch supprimierten Patienten ist die Tatsache, dass bei den meisten Patienten, die in diesen Studien nicht als virologischer Erfolg erfasst wurden, kein virologisches Versagen vorlag, sondern andere Gründe wie Therapieabbruch aufgrund von UE, Lost-to-Follow-Up oder Einverständnis zurückgezogen. Da in die zumeist nicht verblindeten Umstellungsstudien Patienten mit einem großen Interesse an einer Umstellung auf das neue Regime eingeschlossen werden, führt die primäre Betrachtung des virologischen Erfolgs vor diesem Hintergrund zu einem Bias.

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

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

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

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

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

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

„Effects on absolute CD4+ T-cell count, and the CD4 percentage, should always be documented, as well as response (virological response and immune recovery) by baseline CD4+ cell strata.“ [5]

Marschner et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen HI-Viruslast bzw. CD4-Zellzahl und Krankheitsprogression [23]. Dabei zeigte sich, dass ein Anstieg der CD4-Zellzahl vs.

Baseline um 100 Zellen/ $\mu\text{L}$  bis Woche 24 mit einem 60% geringeren Risiko einer Krankheitsprogression verbunden ist (95%-KI: 51%-64%,  $p < 0,001$ ).

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

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

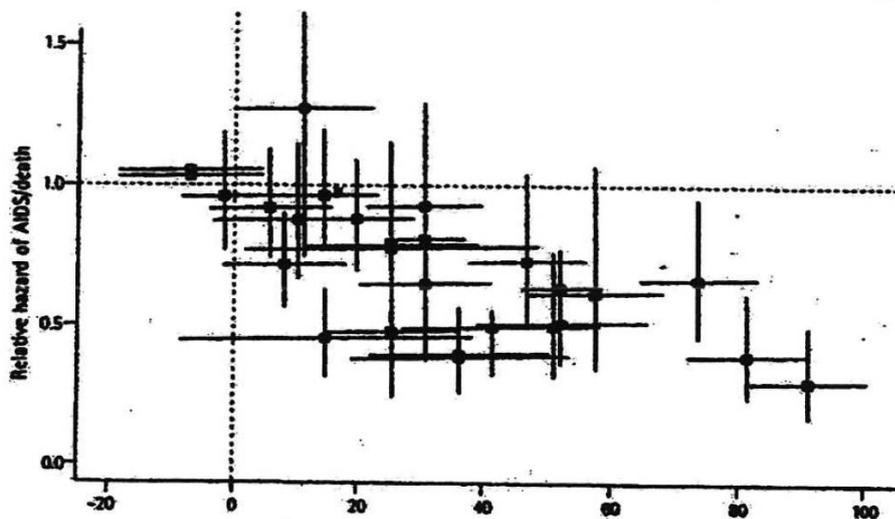


Abbildung 1: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod)

Quelle: [24]

AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom

Die CD4-Zellzahl ist ein Surrogat für den immunologischen Status, das zuverlässig die Abschätzung des individuellen Risikos, an AIDS zu erkranken, erlaubt: Generell muss ab einer CD4-Zellzahl von  $< 200$  CD4-Zellen/ $\mu\text{L}$  mit zunehmender Dauer der Immunsuppression vermehrt mit dem Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen gerechnet werden. Damit ist die Dynamik des CD4-Zellanstiegs gerade zu Beginn einer antiretroviralen Therapie klinisch hochrelevant, da die Patienten bei schnellerem Anstieg der CD4-Zellzahl auch rascher oberhalb des potentiellen Risiko-Bereichs für die Entwicklung AIDS-definierender Erkrankungen liegen. Als wichtigster Immunmarker stellte die CD4-Zellzahl über lange Zeit in allen Leitlinien den primären Empfehlungsmarker für den Beginn einer antiretroviralen Therapie dar. Aufgrund der deutlichen Vorteile hinsichtlich des klinischen Outcomes sowie vor dem Hintergrund des „Treatment as Prevention“-Ansatzes wird mittlerweile in allen relevanten und auch den Deutsch-Österreichischen Leitlinien ein direkter Therapiebeginn unabhängig von der CD4-Zellzahl empfohlen [16]. Die START-Studie zeigt die klinischen Vorteile einer frühen

antiretroviralen Therapie (Therapiebeginn bei >500 CD4-Zellen/ $\mu$ L im Vergleich zu einem Therapiebeginn bei 350 CD4-Zellen/ $\mu$ L) deutlich auf und bestätigt damit zudem einmal mehr die Validität der CD4-Zellzahl als Surrogat für das klinische Ergebnis [25]. Auch bei Kindern und Jugendlichen zeigen mehrere Studien die Vorteile eines frühen Therapiebeginns unabhängig von der CD4-Zellzahl [26]. Die raschere Rekonstitution des Immunsystems ist somit unabhängig von der CD4-Zellzahl zu Baseline direkt patientenrelevant.

### **Unerwünschte Ereignisse**

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

- Einer der Hauptgründe für eine Umstellung der antiretroviralen Therapie sind Nebenwirkungen [27-30].
- Nebenwirkungen können die Adhärenz negativ beeinflussen [31] und bereits kurze Unterbrechungen oder Therapiephasen mit suboptimaler Adhärenz können, vor allem bei Kombinationen mit fragilem Resistenzprofil, zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgendem immunologischem Versagen [32-35], Resistenzen [36-38] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [39] führen.
- Bei der Verträglichkeit ist nicht nur der rein medizinische Aspekt von Bedeutung, sondern bei bestimmten Nebenwirkungen im gleichen Ausmaß auch der psychologische, da äußerlich sicht- oder wahrnehmbare Nebenwirkungen wie beispielsweise Hautausschläge zur unbeabsichtigten Bekanntgabe einer HIV-Infektion führen und somit direkt stigmatisierend wirken können.
- Es gibt eine ausgeprägte Assoziation zwischen Nebenwirkungen und selbstberichteter Gesundheit, Produktivität am Arbeitsplatz und die Nutzung von Ressourcen im Gesundheitsbereich [40].
- HIV-Infizierte weisen im Vergleich zur nicht-HIV-infizierten Gesamtpopulation ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf: Einen wesentlichen Einfluss hat dabei die durch HIV verursachte chronische Inflammation, die eine bedeutende Rolle in der Entstehung und Progression nicht-AIDS-assoziiierter Erkrankungen spielt [41]. Hinzu kommen neben anderen (kumulative) Effekte aus Alter und jahrelanger antiretroviraler Substanzexposition. Entsprechend relevant ist das Verträglichkeitsprofil der eingesetzten antiretroviralen Substanzen.

Vor diesem Hintergrund reflektieren die Verträglichkeitsendpunkte die therapieassoziierte und krankheitsbedingte Morbidität der Patienten und sind somit unmittelbar patientenrelevant. Zudem können sie mit der Notwendigkeit einer Therapieumstellung auf ein möglicherweise komplexeres, die Adhärenz negativ beeinflussendes Regime oder mit einem Therapieabbruch einhergehen. Beides kann zu einem erhöhten Risiko für ein virologisches Versagen führen [15, 16].

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

Neben Wirksamkeitsparametern werden daher entsprechend auch folgende UE in die Nutzenbewertung eingeschlossen: Mortalität, Gesamtrate UE, SUE, schwere UE (Grad 3-4), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie häufige UE, SUE und schwere UE nach SOC und PT.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>6</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach 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

---

<sup>6</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>7</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>8, 6</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

*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.*

Im Rahmen der Studie GS-US-380-1474 wurde eine Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt virologische Wirksamkeit durchgeführt. Dabei wurden Patienten, die während der Behandlungsphase bis zu Woche 48 ein Körpergewicht von  $\geq 25$  kg erreichten und dadurch von

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

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

der geringeren Dosierung BIC/FTC/TAF 30/120/15 mg zur höheren Dosierung BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg wechselten, ausgeschlossen.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

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

Eine Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren ist bei nicht-vergleichenden Studien nicht möglich; da für die vorliegende Nutzenbewertung keine vergleichende Studie vorliegt, werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt und es wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>13</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden

---

<sup>9</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>11</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>12</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>13</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>14, 15, 16</sup>

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere 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.*

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

---

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

<sup>15</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>16</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

### 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

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

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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.*

Die Angaben in Tabelle 4-3 haben den Stand vom 24. Oktober 2022. Es konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von BIC/FTC/TAF in den Teilpopulationen der Jugendlichen und Kinder im Alter von 2 bis <18 Jahren relevant ist.

*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

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

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

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

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

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

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

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

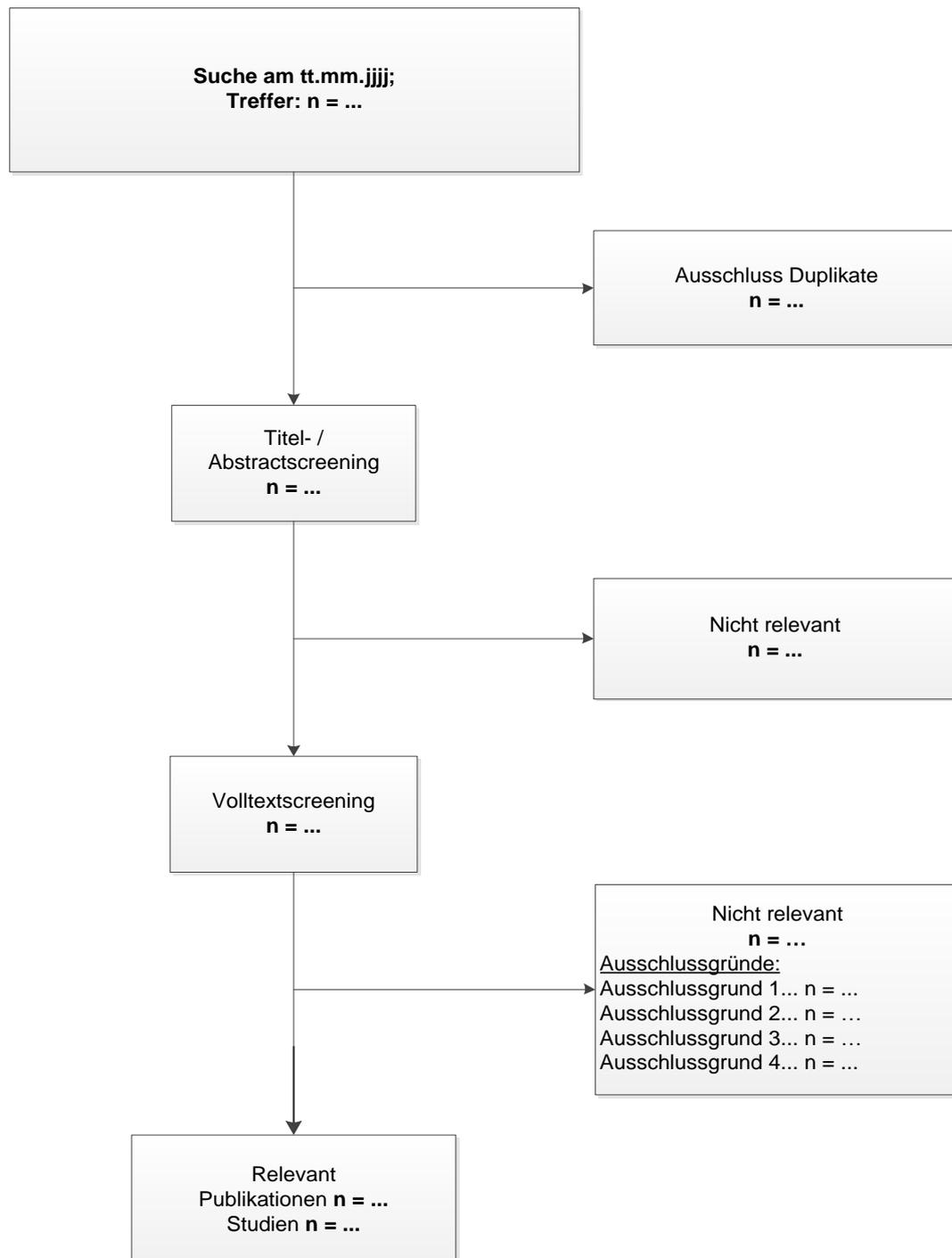


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM BIC/FTC/TAF wurde am 24. Oktober 2022 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 210 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden. Die Selektion erfolgte entsprechend der

Teilpopulationen für antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Jugendliche und Kinder getrennt.

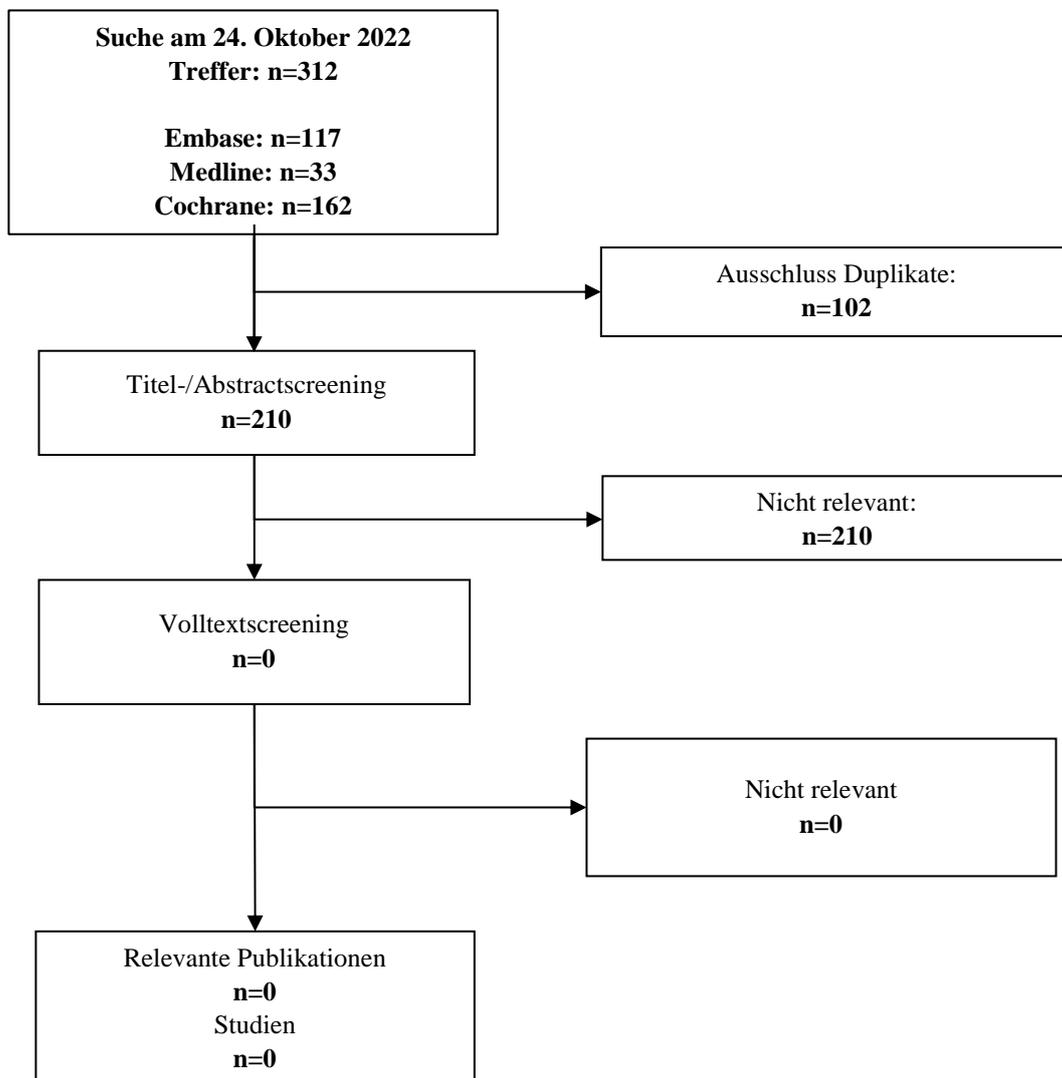


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM BIC/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 bis <18 Jahren

Es konnte keine Publikation zu einer RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von BIC/FTC/TAF in der Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen und Kinder im Alter von 2 bis <18 Jahren relevant ist.

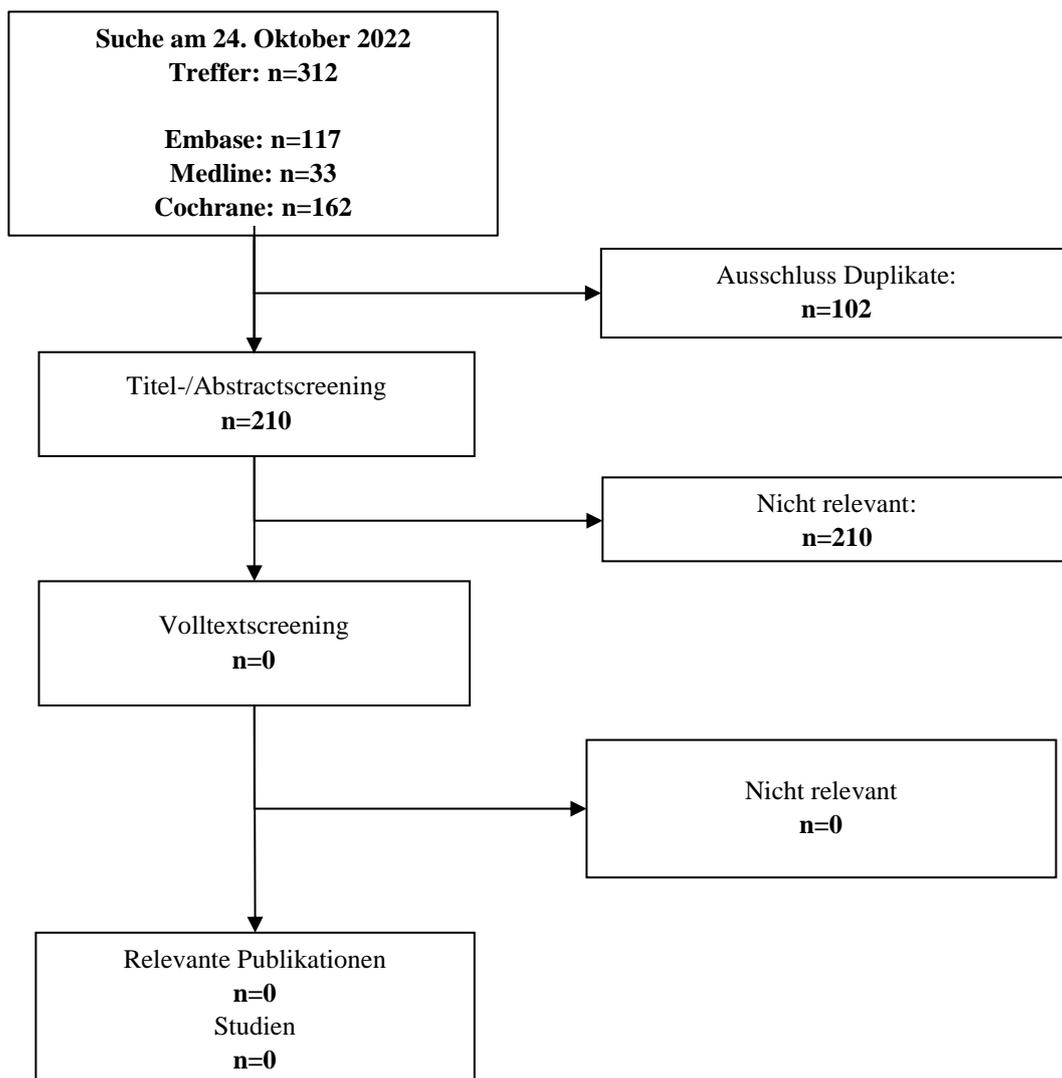


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM BIC/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 bis <18 Jahren.

Es konnte keine Publikation zu einer RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von BIC/FTC/TAF in der Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen und Kinder im Alter von 2 bis <18 Jahren relevant ist.

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

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des*

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) 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.

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Die Angaben in Tabelle 4-5 haben den Stand vom 24. Oktober 2022. In der Studienregistersuche konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von BIC/FTC/TAF in den Teilpopulationen der Jugendlichen und Kinder im Alter von 2 bis <18 Jahren relevant ist.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) 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.*

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Da keine RCT identifiziert werden konnte (Liste der Studien des pU, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche), die für die Bewertung von BIC/FTC/TAF in den Teilpopulationen der Jugendlichen und Kinder im Alter von 2 bis <18 Jahren relevant ist, wurde die Suche auf der Internetseite des G-BA nicht durchgeführt.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

#### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-9: 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  $\leq 3$ ) 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 &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
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 &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>17</sup>

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.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-16: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

*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 &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

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

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-18: 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.

Tabelle 4-20: 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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und*

**stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 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

#### **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 zbAM

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GS1474	Ja	Ja	Laufend	48 Wochen  Extensionsphase: Bis zur Erreichung des 18. Lebensjahrs und der kommerziellen Verfügbarkeit von BIC/FTC/TAF für Erwachsene im betreffenden Land, bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von BIC/FTC/TAF für Jugendliche und Kinder im betreffenden Land oder bis zum Stopp des Entwicklungsprogramms im betreffenden Land.  Relevanter Datenschnitt: Interim-Analyse 3 (Finalisierung der Datenbank am 20. Oktober 2021)	BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) BIC/FTC/TAF (30/120/15 mg)
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralfenamid					

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.

Die Angaben in der Tabelle 4-27 haben den Stand vom 24. Oktober 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 zbAM

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GS1474	Da es sich um eine unkontrollierte Studie handelt, gibt es keinen Vergleichsarm mit der zVT
zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Da die Studie GS1474 nicht zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen wird, wird sie hier formal ausgeschlossen. Die Ergebnisse werden jedoch im Folgenden aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem auch ihrer klinischen Relevanz in den hochrelevanten Teilpopulationen dargestellt: Die Zulassung von BIC/FTC/TAF bei Jugendlichen und Kindern  $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahren und mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg basiert auf der Studie GS1474. Unabhängig von ihrer rein methodisch fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz zeigt die Studie in den klinisch hochrelevanten Teilpopulationen der virologisch supprimierten Jugendlichen und Kinder  $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahren ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von BIC/FTC/TAF; dies bestätigt auch die europäische Zulassungsbehörde mit der Erteilung der Zulassung.

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

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

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

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

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

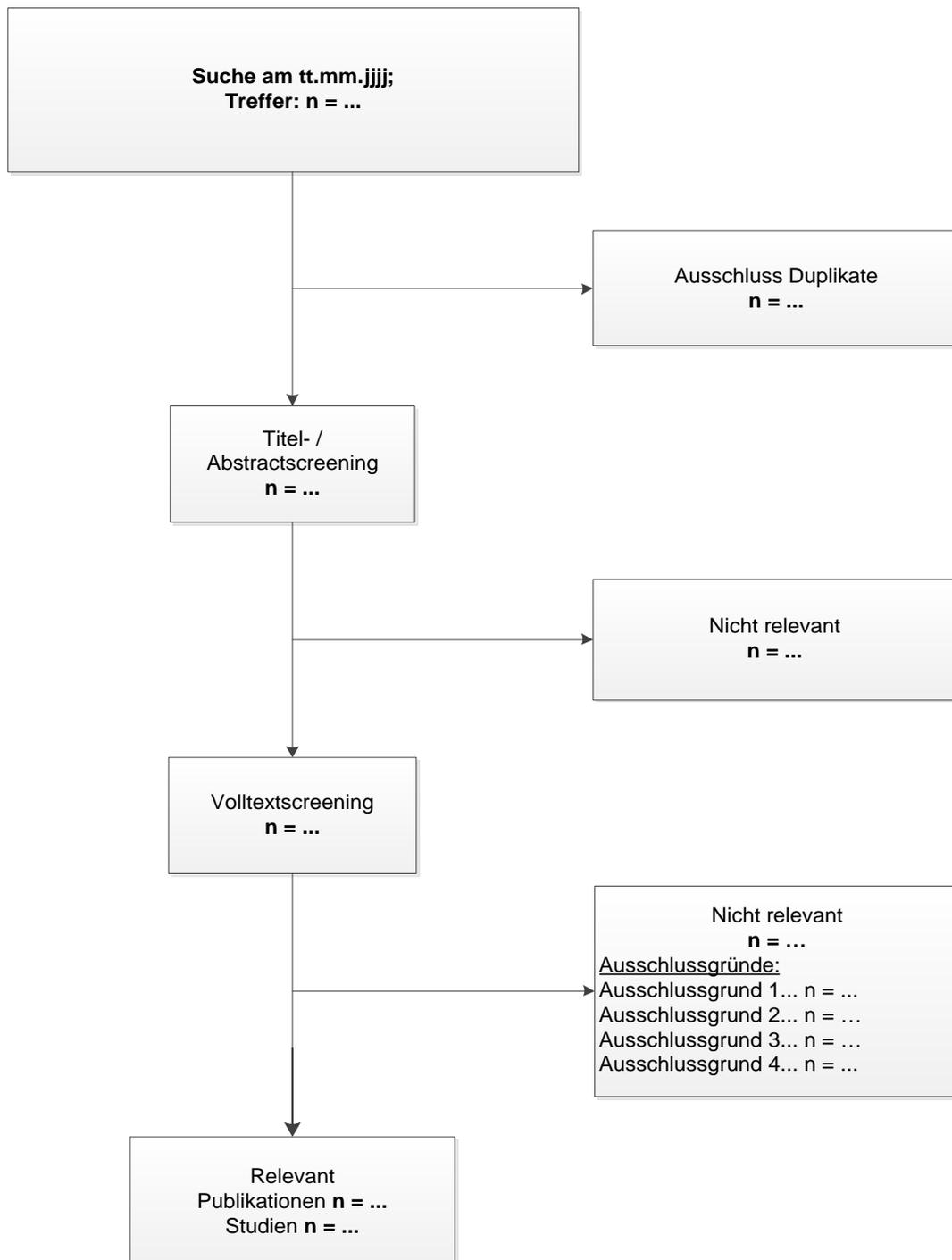


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

**4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ 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 zbAM

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

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

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

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

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-27) 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 zbAM

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

Da die Studie GS1474 nicht zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen wird und die Ergebnisse nur aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz dargestellt werden, wurde eine Suche auf der Internetseite des G-BA nicht durchgeführt.

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

Nicht zutreffend.

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich 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 zbAM

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

Es wurden keine Literatur- und Registersuchen auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese Studien nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind. Ebenso wurde keine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt. Da die Studie GS1474 Grundlage der Zulassung von BIC/FTC/TAF bei Jugendlichen und Kindern  $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahren und mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg ist, wird sie in den folgenden Abschnitten aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem auch ihrer klinischen Relevanz in der Teilpopulation der Jugendlichen und Kindern dargestellt.

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

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

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

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

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

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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 zbAM

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
GS1474 Kohorten 1-3	Phase 2/3, laufend, offen, multizentrisch, einarmig	Jugendliche und Kinder im Alter von 2 bis <18 Jahren mit einem Körpergewicht ≥14 kg und einer virologisch supprimierten HIV-1-Infektion	BIC/FTC/TAF: Kohorte 1 und 2: BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg (N=102 <sup>a</sup> ) Kohorte 3: BIC/FTC/TAF 30/120/15 mg (N=22 <sup>a</sup> )	<u>Teil A</u> Behandlungsdauer: 48 Wochen Intensive PK Kohorten 1 & 2: 2 oder 4 Wochen Intensive PK Kohorte 3: 2 Wochen Extensionsphase (alle 12 Wochen Studiensite) oder 30 Tage Follow-Up, wenn keine Teilnahme an Extensionsphase <u>Teil B</u> Behandlungsdauer: 48 Wochen Extensionsphase (alle 12 Wochen Studiensite) oder 30 Tage Follow-Up, wenn keine Teilnahme an Extensionsphase  Relevanter Datenschnitt: Interim- Analyse 3	Studienzentren in Südafrika, Thailand, Uganda und USA  Ab 09/2016, laufend	<u>Primäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PK-Parameter für AUC<sub>tau</sub> und C<sub>tau</sub> für BIC zu Woche 2 (Kohorten 1-3) oder zu Woche 4 (Kohorten 1-2)</li> <li>• Behandlungsbegleitende UE und Laboranomalien bis Woche 24 (Kohorten 1-3)</li> </ul> <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte (Kohorten 1-3)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsbegleitende UE bis Woche 48</li> <li>• Anteil an Patienten mit Plasma HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/mL zu Woche 24 und 48</li> <li>• Änderung der CD4 Zellzahl und Prozentsatz zu Woche 24 und 48</li> </ul>

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
				(Finalisierung der Datenbank am 20. Oktober 2021)		
a: Anzahl der eingeschlossenen Patienten AUC=Area Under the Curve, BIC=Bictegravir, C=Beobachtete Plasmakonzentration, CD4=Cluster of Differentiation 4, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, N=Patientenzahl, PK=Pharmakokinetik, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, TAF=Tenofovirafenamid, UE=Unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen (Safety-Population) – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	BIC/FTC/TAF	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
GS1474 Kohorte 1 und 2	50 mg BIC, 200 mg FTC, 25 mg TAF  einmal täglich oral zur gleichen Tageszeit	Behandlungsdauer: 48 Wochen Extensionsphase <sup>a</sup>  Follow-Up: 30 Tage, wenn nicht an der Extensionsphase teilgenommen wird
GS1474 Kohorte 3	30 mg BIC, 120 mg FTC, 15 mg TAF  einmal täglich oral zur gleichen Tageszeit	Behandlungsdauer: 48 Wochen Extensionsphase <sup>a</sup>  Follow-Up: 30 Tage, wenn nicht an der Extensionsphase teilgenommen wird  Patienten, die im Verlauf der Studie ein Gewicht von ≥25 kg erreichten, wurden auf die Dosierung für Patienten ≥25 kg (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg) umgestellt.
a: Zu Woche 48 wird den Patienten, die keinen Zugang zu BIC/FTC/TAF haben, die Möglichkeit gegeben, an einer Extensionsphase teilzunehmen, bis BIC/FTC/TAF je nach Alter und Gewicht zur Verfügung steht oder über ein Zugangsprogramm zugänglich wird. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofovirafenamid		

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen (Safety-Population) – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Kohorte 1 (12 bis <18 Jahre und Gewicht ≥35 kg) N=50	Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre und Gewicht ≥25 kg) N=50	Kohorte 1 und 2 N=100	Kohorte 3 (≥2 Jahre und Gewicht ≥14 kg) N=22
<b>GS1474</b>				
<b>Alter (Jahren)</b>				
Mittelwert (SD)	14 (1,8)	10 (1,5)	12 (2,9)	5 (1,8)
Median (min.-max.)	15 (12-17)	10 (6-11)	12 (6-17)	6 (3-9)
<b>Geschlecht n (%)</b>				
Männlich	18 (36,0)	23 (46,0)	41 (41,0)	11 (50,0)
Weiblich	32 (64,0)	27 (54,0)	59 (59,0)	11 (50,0)

<b>Studie GS1474</b>	<b>Kohorte 1 (12 bis &lt;18 Jahre und Gewicht ≥35 kg) N=50</b>	<b>Kohorte 2 (6 bis &lt;12 Jahre und Gewicht ≥25 kg) N=50</b>	<b>Kohorte 1 und 2 N=100</b>	<b>Kohorte 3 (≥2 Jahre und Gewicht ≥14 kg) N=22</b>
<b>Abstammung n (%)</b>				
Indianer/Ureinwohner Alaska	0	0	0	0
Asiatisch	13 (26,5)	11 (22,0)	24 (24,2)	5 (22,7)
Schwarz	32 (65,3)	36 (72,0)	68 (68,7)	16 (72,7)
Hawaiianisch/Pazifik- Insulaner	1 (2,0)	0	1 (1,0)	0
Weiß	1 (2,0)	2 (4,0)	3 (3,0)	0
Andere	2 (4,1)	1 (2,0)	3 (3,0)	1 (4,5)
Nicht bestimmt <sup>a</sup>	1	0	1	0
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Mittelwert (SD)	21,4 (6,44)	17,3 (2,43)	19,3 (5,27)	15,6 (1,89)
Median (min.-max.)	19,1 (16,2-45,7)	16,7 (13,9-27,2)	18,0 (13,9-45,7)	15,4 (12,6-19,9)
<b>Tanner-Stadium<sup>b</sup> n (%)</b>				
Genitalien (männlich)				
Stufe 1	0	17 (73,9)	17 (41,5)	6 (100,0)
Stufe 2	5 (27,8)	5 (21,7)	10 (24,4)	0
Stufe 3	6 (33,3)	1 (4,3)	7 (17,1)	0
Stufe 4	4 (22,2)	0	4 (9,8)	0
Stufe 5	3 (16,7)	0	3 (7,3)	0
Nicht zutreffend	0	0	0	5
Brust (weiblich)				
Stufe 1	0	19 (70,4)	19 (32,2)	7 (100,0)
Stufe 2	1 (3,1)	4 (14,8)	5 (8,5)	0
Stufe 3	13 (40,6)	4 (14,8)	17 (28,8)	0
Stufe 4	7 (21,9)	0	7 (11,9)	0
Stufe 5	11 (34,4)	0	11 (18,6)	0
Nicht zutreffend	0	0	0	4
<b>HIV-1-RNA-Kategorien (Kopien/mL) (%)</b>				
<50	50 (100)	50 (100)	100 (100)	22 (100,0)
≥50	0	0	0	0
<b>CD4-Zellzahl (Zellen/μL)</b>				
Mittelwert (SD)	751 (224,4)	930 (309,9)	841 (283,9)	1.104 (440,0)
Median (min.-max.)	750 (337-1.207)	898 (390-1.991)	810 (337-1.991)	962 (365-1.986)

<b>Studie</b> <b>GS1474</b>	<b>Kohorte 1</b> <b>(12 bis &lt;18 Jahre</b> <b>und Gewicht</b> <b>≥35 kg)</b> <b>N=50</b>	<b>Kohorte 2</b> <b>(6 bis &lt;12 Jahre</b> <b>und Gewicht</b> <b>≥25 kg)</b> <b>N=50</b>	<b>Kohorte 1 und 2</b> <b>N=100</b>	<b>Kohorte 3</b> <b>(≥2 Jahre und</b> <b>Gewicht ≥14 kg)</b> <b>N=22</b>
<b>CD4-Zellzahl Kategorien (Zellen/μL) n (%)</b>				
<50	0	0	0	0
≥50 <200	0	0	0	0
≥200 <350	2 (4,0)	0	2 (2,0)	0
≥350 <500	5 (10,0)	2 (4,0)	7 (7,0)	1 (4,5)
≥500	43 (86,0)	48 (96,0)	91 (91,0)	21 (95,5)
<b>HIV-Krankheitsstatus n (%)</b>				
Asymptomatisch	46 (92,0)	47 (94,0)	93 (93,0)	20 (90,9)
Symptomatisch	4 (8,0)	2 (4,0)	6 (6,0)	1 (4,5)
AIDS	0	1 (2,0)	1 (1,0)	1 (4,5)
<b>HBV-Oberflächenantigen n (%)</b>				
Negativ	50 (100,0)	50 (100,0)	100 (100,0)	22 (100,0)
<b>HCV-Antikörper n (%)</b>				
Negativ	50 (100,0)	50 (100,0)	100 (100,0)	22 (100,0)
<b>eGFR<sub>Schwartz</sub> (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>				
Mittelwert (SD)	152,2 (33,06)	159,8 (27,41)	156,0 (30,46)	157,3 (21,49)
Median (min.-max.)	145,0 (89,0-252,0)	153,5 (120,0-259,0)	150,5 (89,0-259,0)	160,5 (102,0-208,0)
<p>a: Nicht bestimmt=Örtliche Regierungsbehörden erlauben es sich nicht, die Abstammungsdaten zu erheben oder die Familie des Patienten hat die Frage nicht beantwortet. Patienten, deren Abstammung nicht ermittelt werden konnte, wurden aus der prozentualen Kalkulation ausgeschlossen.</p> <p>b: Das Tanner-Stadium wird für Patienten ≥6 Jahre bestimmt. Die Kategorie „Nicht zutreffend“ wird aus der prozentualen Kalkulation ausgeschlossen.</p> <p>AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, BMI=Body-Mass-Index, CD4=Cluster of Differentiation 4, eGFR<sub>schwartz</sub>=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach der Schwartz Formel, HBV=Hepatitis B-Virus, HCV=Hepatitis C-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, N=Patienten in der Analyse, n=Patienten mit Ereignis, RNA=Ribonukleinsäure, SD=Standardabweichung</p>				

Tabelle 4-35: Patientendisposition (Safety-Population) – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

<b>Studie</b> <b>GS1474</b>	<b>Kohorte 1 und 2</b> <b>(6 bis &lt;18 Jahre und</b> <b>Gewicht ≥25 kg)</b> <b>N=100</b> <b>n (%)</b>	<b>Kohorte 3</b> <b>(≥2 Jahre und Gewicht</b> <b>≥14 kg)</b> <b>N=22</b> <b>n (%)</b>
Gescreent	116	22
Gescreent, nicht eingeschlossen	14	0
Eingeschlossen	102	22
Eingeschlossen, nicht behandelt	2	0
Safety Analyse Set	100	22
Full Analyse Set	100	22
<b>Hauptphase<sup>a</sup></b>		
Noch in Behandlung	0	0
Behandlung abgeschlossen	99 (99,0)	22 (100,0)
Behandlung abgebrochen	1 (1,0)	0
Gründe		
UE	1 (1,0)	0
Tod	0	0
Schwangerschaft	0	0
Fehlende Wirksamkeit	0	0
Entscheidung des Prüfarztes	0	0
Non-Compliance der Studienmedikation	0	0
Rücknahme der Zustimmung	0	0
Lost-to-Follow-Up	0	0
<b>Extensionsphase<sup>b</sup></b>		
Eintritt	99 (99,0)	22 (100,0)
Noch in Behandlung	72 (72,7)	19 (86,4,)
Behandlung abgeschlossen	22 (22,2)	3 (13,6)
Behandlung abgebrochen	5(5,1)	0
Gründe		
UE	0	0
Tod	0	0
Schwangerschaft	3 (3,0)	0
Fehlende Wirksamkeit	0	0
Entscheidung des Prüfarztes	0	0
Non-Compliance der Studienmedikation	0	0

Studie GS1474	Kohorte 1 und 2 (6 bis <18 Jahre und Gewicht $\geq 25$ kg) N=100 n (%)	Kohorte 3 ( $\geq 2$ Jahre und Gewicht $\geq 14$ kg) N=22 n (%)
Rücknahme der Zustimmung	1 (1,0)	0
Lost-to-Follow-Up	1 (1,0)	0
a: Behandlungsdauer 48 Wochen b: Zu Woche 48 wird den Patienten, die keinen Zugang zu BIC/FTC/TAF haben, die Möglichkeit gegeben an einer Extensionsphase teilzunehmen, bis BIC/FTC/TAF je nach Alter und Gewicht zur Verfügung steht oder über ein Zugangsprogramm zugänglich wird. BIC=Bictegravir; FTC=Emtricitabin, N=Patienten in der Analyse, n=Patienten mit Ereignis, TAF=Tenofoviralfenamid, UE=Unerwünschtes Ereignis		

*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.*

### Studiendesign

Bei der Studie GS1474 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische aktive Phase 2/3 Kohorten-Studie, in die Jugendliche von 12 bis <18 Jahre mit einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg (Kohorte 1) und Kinder von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 25$  kg (Kohorte 2) sowie ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg (Kohorte 3) eingeschlossen wurden. Alle Patienten waren virologisch supprimiert und mussten mit einem Regime aus zwei NRTI in Kombination mit einem dritten Wirkstoff für mindestens sechs Monate vor der Screening-Visite behandelt worden sein.

Der Studieneinschluss in die Kohorten 1, 2 und 3 erfolgte in zwei Abschnitten:

Teil A: Zunächst wurde eine erste Teilpopulation aus Kohorte 1 ausgewählt, um die pharmakokinetischen Parameter im Steady State von BIC zu evaluieren und die Dosis von BIC/FTC/TAF zu bestätigen. Anschließend erfolgte die Evaluierung der Pharmakokinetik (PK)-Parameter für die Kohorten 2 und 3 mit einer jeweiligen Teilpopulation. Die Evaluierung für die Kohorten 1-3 wurde zu Woche zwei und zusätzlich für Kohorte 1 und 2 zu Woche vier durchgeführt. Im Anschluss nahmen die Patienten die Studienmedikation wie gewohnt weiter bis zu Woche 48 ein.

Teil B: Nach Bestätigung der PK von BIC für die Kohorten 1-3 und Teil A und eines Reviews der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten durch ein unabhängiges Data Monitoring Committee, wurden weitere Patienten, inklusive der Patienten aus Teil A, in die Kohorten 1-3 in Teil B eingeschlossen.

Die Patienten aus Kohorte 1 und 2 erhielten täglich zur jeweils oralen Einnahme die Fixkombination BIC/FTC/TAF mit 50/200/25 mg und Patienten aus Kohorte 3 die Fixkombination BIC/FTC/TAF mit 30/120/15 mg. Die Behandlungsdauer mit BIC/FTC/TAF betrug für alle drei Kohorten 48 Wochen und zur Visite in Woche 48 erhielten die Patienten die Möglichkeit, an einer open-label-Extensionsphase teilzunehmen. Sollten Patienten nicht in die Extensionsphase eintreten oder die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig abbrechen, wurden diese gebeten, an einer 30-tägigen Follow-Up-Phase teilzunehmen.

Die Studie wurde in 22 Studienzentren in Südafrika, Thailand, Uganda und den Vereinigten Staaten durchgeführt.

### Studienpopulation

Die Patienten in Kohorte 1 waren im Schnitt 14 Jahre alt und der Anteil an männlichen Patienten lag bei 36%. Der Großteil der Patienten war afrikanischer Abstammung (65,3%) und 26,5% der Patienten hatten eine asiatische Abstammung, während 2,0% Hawaiianer oder weiß waren. Der BMI lag im Mittel bei 21,4 kg/m<sup>2</sup>. Die HIV-1-RNA-Viruslast lag bei allen Patienten unterhalb der Nachweisgrenze. Die CD4-Zellzahl lag im Schnitt bei 751 Zellen/μL und 86,0% der Patienten wiesen ≥500 Zellen/μL auf. 92,0% der Patienten hatten einen asymptomatischen HIV-Krankheitsstatus und wiesen weder eine HBV- noch eine HCV-Infektion auf. Die eGFR<sub>Schwartz</sub> lag im Schnitt bei 152,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (siehe Tabelle 4-34).

In Kohorte 2 lag das Durchschnittsalter bei zehn Jahren und 46,0% der Patienten waren männlich. Der Großteil der Patienten war afrikanischer Abstammung (72,0%) und 22,0% der Patienten waren asiatischer Abstammung, nur 4,0% waren weiß. Der BMI lag im Mittel bei 17,3 kg/m<sup>2</sup> und die HIV-1-RNA befand sich bei allen Patienten unterhalb der Nachweisgrenze. Die CD4-Zellzahl betrug im Mittel 930 Zellen/μL und lag bei 96,0% der Patienten bei ≥500 Zellen/μL. 94,0% der Patienten wiesen einen asymptomatischen Krankheitsverlauf auf und bei einem Patienten wurde AIDS diagnostiziert. Keiner der Patienten wies eine HBV- oder HCV-Infektion auf und die eGFR lag im Mittel bei 159,8 mL/min/1,76 m<sup>2</sup> (siehe Tabelle 4-34).

Das mittlere Alter in Kohorte 3 betrug fünf Jahre und die Geschlechterverteilung war ausgeglichen (50% männlich, 50% weiblich). Der Großteil der Patienten (72,7%) war afrikanischer Abstammung und 22,7% der Patienten waren asiatischer Abstammung. Der BMI lag im Mittel bei 15,6 kg/m<sup>2</sup> und bei allen Patienten lag die HIV-1-RNA unterhalb der Nachweisgrenze. Die CD4-Zellzahl betrug im Schnitt 1.104 Zellen/μL und bei 95,5% betrug die Zellzahl ≥500 Zellen/μL. 90,9% der Patienten hatten einen asymptomatischen Krankheitsverlauf und bei einem Patienten wurde AIDS diagnostiziert. Bei keinem der Patienten wurde eine HBV- oder HCV-Infektion festgestellt und die eGFR lag im Schnitt bei 157,3 mL/min/1,76 m<sup>2</sup> (siehe Tabelle 4-34).

Aus Kohorte 1 und 2 haben 99,9% der Patienten die Hauptphase der Studie abgeschlossen und sind in die Extensionsphase übergegangen; ein Patient hat die Behandlung aufgrund von UE abgebrochen. Von allen Patienten aus Kohorte 1 und 2, die in die Extensionsphase eingetreten sind, befinden sich noch 72,7% in Behandlung. 5,1% haben die Behandlung in der Extensionsphase abgebrochen: Drei Patienten aufgrund einer Schwangerschaft, ein Patient nahm die Zustimmung zurück und einer war Lost-to-Follow-Up. In Kohorte 3 haben alle Patienten die Behandlung in der Hauptphase abgeschlossen und sind in die Extensionsphase eingetreten, 86,4% (19 Patienten) befinden sich noch in Behandlung. Kein Patient aus Kohorte 3 hat die Behandlung vorzeitig beendet (siehe Tabelle 4-35).

In dieser Nutzenbewertung werden die Ergebnisse aus dem dritten Interim-Datenschnitt zu Woche 24 und zu Woche 48 dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt haben alle Patienten aus Kohorte 1 und 2 und 3 die Behandlungswoche 48 abgeschlossen.

### **Beobachtungsdauern und Datenschnitte**

In diesem Dossier werden die Daten basierend auf dem zur Einreichung aktuellsten Datenschnitt dargestellt, dabei handelt es sich um die dritte Interim-Analyse (Datenschnitt für CSR am 20. Oktober 2021). Diese Interim-Analyse war präspezifiziert für den Zeitpunkt, zu dem alle Patienten der Kohorte 3 die Visite zu Woche 48 abgeschlossen haben. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts haben 99% der Jugendlichen und Kinder in Kohorte 1 und 2 und 100% der Kinder in Kohorte 3 die 48-wöchige Behandlungsphase beendet und sind in die Extensionsphase eingetreten.

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

Nachdem die in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellte Studie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, wird nicht auf deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag eingegangen.

#### **4.3.2.3.2.2 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 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GS1474	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Ja	Ja	Nicht zutreffend

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie GS1474 handelt es sich um eine nicht-vergleichende Studie, wodurch keine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, keine Verdeckung der Gruppenzuteilung und keine Verblindung der Patienten oder der behandelnden Personen stattgefunden haben. Im Weiteren wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte gefunden.

Laut Dossiervorlage in Anhang 4-F ist das Verzerrungspotential auf Studienebene nur für RCT zu bewerten, weshalb für die Studie GS1474 auf eine Bewertung verzichtet wird.

#### 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 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)	Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)	UE <sup>a</sup>
GS1474	Ja	Ja	Ja
a: Die Endpunkte Mortalität, Gesamtrate UE, SUE, UE Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund von UE und häufige UE, SUE und schwere UE nach SOC und PT im Weiteren in einem gemeinsamen Abschnitt dargestellt. Das Verzerrungspotential wird für diese Endpunkte gemeinsam bewertet. CD4=Cluster of Differentiation 4, PT=Preferred Term, SOC=System Organ Class, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis			

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

##### 4.3.2.3.3.1 Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen) – Weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von virologischer Wirksamkeit

Studie	Operationalisierung
GS1474	<p>Die Virologische Wirksamkeit wurde zur Woche 24 und zu Woche 48 mittels des FDA definierten Snapshot-Algorithmus bewertet. Dafür wurden die Patienten in folgende Kategorien eingeteilt:</p> <p><u>Virologisches Ansprechen</u> Der Anteil an Patienten mit &lt;50 Kopien/mL HIV-1-RNA im Analysefenster, während sie sich in Therapie befanden.</p> <p><u>Virologisches Versagen:</u> Der Anteil an Patienten, die folgende Kriterien aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <math>\geq 50</math> Kopien/mL, oder</li> <li>• Fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und in Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aufgrund fehlender Wirksamkeit oder vorzeitigem Therapieabbruch, oder</li> <li>○ Aufgrund vorzeitigem Therapieabbruch vor oder im Analysefenster aufgrund von UE oder Tod und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <math>\geq 50</math> Kopien/mL</li> <li>○ Aufgrund vorzeitigem Therapieabbruch vor oder im Analysefenster aus anderen Gründen als UE, Tod, fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <math>\geq 50</math> Kopien/mL</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Keine Virologischen Daten im Analysefenster</u> Anteil an Patienten, die aus einem der folgenden Gründen keinen Messwert der HIV-1-RNA im Analysefenster aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapieabbruch vor oder im Analysefenster aufgrund von UE oder Tod und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie &lt;50 Kopien/mL, oder</li> <li>• Therapieabbruch vor oder im Analysefenster aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlende Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie &lt;50 Kopien/mL, oder</li> <li>• In Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster</li> </ul> <p>Zusätzlich wird der Vollständigkeit halber der Anteil an Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert von &lt;50 Kopien/mL zu Baseline und zu den Wochen 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216 und 240 dargestellt, bei denen Patienten mit fehlenden Werten unberücksichtigt blieben (Missing=Excluded). Der Anteil an Patienten, bei denen Patienten mit fehlenden Werten als Versagen gewertet wurden, wird ebenfalls ergänzend zu Baseline und zu den Wochen 24, 48, 72 und 96 dargestellt (Missing=Failure).</p>
<p>BIC=Bictegravir, FDA=Food Drug Agency, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RNA=Ribonukleinsäure, TAF=Tenofoviralfenamid, UE=Unerwünschtes Ereignis</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.*

Bei der Studie GS1474 handelt es sich um ein einarmiges Studiendesign ohne Randomisierungssequenz und ohne Verblindung. Trotzdem lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige verzerrende Aspekte vor. Die Viruslast

ist ein Parameter, der von einem unabhängigen Labor gemessen wird, wodurch die fehlende Kontrolle bzw. die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf das Ergebnis haben. Eine abschließende Einschätzung des Verzerrungspotenzials wird nicht vorgenommen.

*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 virologisches Ansprechen/Versagen (Snapshot-Algorithmus; HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population)

<b>GS1474</b>	<b>BIC/FTC/TAF Kohorte 1 (12 bis &lt;18 Jahre und Gewicht ≥35 kg) N=50</b>	<b>BIC/FTC/TAF Kohorte 2 (6 bis &lt;12 Jahre und Gewicht ≥25kg) N=50</b>	<b>BIC/FTC/TAF Kohorte 1 und 2 N=100</b>	<b>BIC/FTC/TAF Kohorte 3 (≥2 Jahre und Gewicht ≥14 kg) N=22</b>
<b>Woche 24</b>				
HIV-1-RNA <50 Kopien/mL n (%)	50 (100)	50 (100)	100 (100)	20 (90,9)
HIV-1-RNA ≥50 Kopien/mL n (%)	0	0	0	0
Keine virologischen Daten n (%)	0	0	0	2 (9,1)
<b>Woche 48</b>				
HIV-1-RNA <50 Kopien/mL n (%)	49 (98,0)	49 (98,0)	98 (98,0)	21 (95,5)
HIV-1-RNA ≥50 Kopien/mL n (%)	1 (2,0)	0	1 (1,0)	0
Keine virologischen Daten n (%)	0	1 (2,0)	1 (1,0)	1 (4,5)
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, KI=Konfidenzintervall, N=Patienten in der Analyse, n=Patienten mit Ereignis, RNA=Ribonukleinsäure, TAF=Tenofovirafenamid				

Alle Patienten aus Kohorte 1 und 2 sowie 20 (90,9%) Patienten aus Kohorte 3 erreichten ein virologisches Ansprechen zu Woche 24. Für zwei Patienten (9,1%) aus Kohorte 3 wurden keine HIV-1-RNA-Daten erhoben, da es zu einer COVID-19-Pandemie bedingten Studienunterbrechung gekommen ist. Zu Woche 48 erreichten 49 (98,0%) Patienten aus Kohorte 1, 49 (98,0%) Patienten aus Kohorte 2 und 21 (95,5%) Patienten aus Kohorte 3 ein virologisches Ansprechen. Ein Patienten aus Kohorte 1 erreichte kein virologisches Ansprechen (≥50 HIV-1-RNA-Kopien/mL) und bei einem Patienten aus Kohorte 2 wurden keine HIV-1-RNA-Daten erhoben, da der Patient die Einnahme der Studienmedikation

aufgrund von UE abbrach. Bei einem Patienten in Kohorte 3 wurden erneut keine virologischen Daten erhoben, weil dieser die Studie aufgrund der COVID-19-Pandemie unterbrechen musste.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für virologisches Ansprechen/Versagen (Missing=Excluded; HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population)

GS1474	BIC/FTC/TAF Kohorte 1 und 2		BIC/FTC/TAF Kohorte 3 (≥2 Jahre und Gewicht ≥14 kg)	
	N	n (%)	N	n (%)
Baseline	100	100 (100)	22	22 (100)
Woche 24	100	100 (100)	20	20 (100)
Woche 48	99	98 (99,0)	21	21 (100)
Woche 72	97	95 (97,9)	18	18 (100)
Woche 96	96	95 (99,0)	17	17 (100)
Woche 120	89	86 (96,6)	7	7 (100)
Woche 144	68	68 (100)	-	-
Woche 168	71	70 (98,6)	-	-
Woche 192	67	66 (98,5)	-	-
Woche 216	48	45 (93,8)	-	-
Woche 240	12	11 (91,7)	-	-

BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, N=Patienten in der Analyse, n=Patienten mit Ereignis, TAF=Tenofoviralfenamid

Zu Baseline lagen Daten zum virologischen Ansprechen (Missing=Excluded; HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) von allen 100 Patienten der Kohorten 1 und 2 und von allen 22 Patienten der Kohorte 3 vor. Zum aktuellen Datenschnitt lagen in den Kohorten 1 und 2 noch bei 11 Patienten Werte bis Woche 240 vor, in Kohorte 3 lagen bis Woche 120 noch bei 7 Patienten Werte vor.

In den Kohorten 1 und 2 lag das virologische Ansprechen bei Patienten mit verfügbaren Werten durchgehend bis Woche 240 bei über 91%, in Kohorte 3 bei 100%.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für virologisches Ansprechen/Versagen (Missing=Failure; HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population)

GS1474	BIC/FTC/TAF Kohorte 1 und 2		BIC/FTC/TAF Kohorte 3 (≥2 Jahre und Gewicht ≥14 kg)	
	N	n (%)	N	n (%)
Baseline	100	100 (100)	22	22 (100)
Woche 24	100	100 (100)	22	20 (90,9)
Woche 48	100	98 (98,0)	22	21 (95,5)
Woche 72	100	95 (95,0)	22	18 (81,8)

GS1474	BIC/FTC/TAF Kohorte 1 und 2		BIC/FTC/TAF Kohorte 3 (≥2 Jahre und Gewicht ≥14 kg)	
	Woche 96	100	95 (95,0)	19
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, N=Patienten in der Analyse, n=Patienten mit Ereignis, TAF=Tenofoviralfenamid,				

Zu Baseline lagen Daten zum virologischen Ansprechen (Missing=Failure; HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) von allen 100 Patienten der Kohorten 1 und 2 und von allen 22 Patienten der Kohorte 3 vor. Zum aktuellen Datenschnitt lagen in den Kohorten 1 und 2 noch bei 95 Patienten und in Kohorte 3 noch bei 17 Patienten Werte bis Woche 96 vor.

In den Kohorten 1 und 2 lag das virologische Ansprechen bei Patienten mit verfügbaren Werten durchgehend bis Woche 96 bei über 95%, in Kohorte 3 bei über 89%.

Nachdem die hier dargestellte Studie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, wird nicht auf deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag eingegangen.

#### 4.3.2.3.2 Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) – Weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von immunologischer Wirksamkeit

Studie	Operationalisierung
GS1474	Die CD4-Zellzahl wird anhand von Beobachtungsdaten unter Therapie zusammengefasst. Baseline Werte und Änderungen von der Baseline der CD4-Zellzahl (Zellen/μl) wird zu jeder Visite nach Kohorte und Gesamt zusammengefasst. Mittelwert und das 95%-KI der Änderung zur Baseline unter Behandlung werden abgebildet.
CD4=Cluster of Differentiation 4, KI=Konfidenzintervall	

*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.*

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und auch keine sonstigen verzerrenden Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können. Bei der CD4-Zellzahl handelt es sich um einen Parameter, der von einem unabhängigen Labor gemessen wird, wodurch die fehlende Kontrolle bzw. die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf das Ergebnis haben. Eine abschließende Einschätzung des Verzerrungspotenzials wird nicht vorgenommen.

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 4-43: Ergebnisse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population)

Studie GS1474	BIC/FTC/TAF Kohorte 1 (12 bis <18 Jahre und Gewicht ≥35 kg)		BIC/FTC/TAF Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre und Gewicht ≥25kg)		BIC/FTC/TAF Kohorte 3 (≥2 Jahre und Gewicht ≥14 kg)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Baseline	50	751 (224,4)	50	930 (309,9)	22	1.104 (440,0)
Woche 12	50	749 (240,4)	50	910 (319,1)	20	1.043 (413,4)
Woche 24	49	771 (237,1)	48	893 (304,8)	17	931 (340,3)
Woche 48	50	729 (258,8)	49	897 (293,0)	21	1.004 (407,0)
Woche 72	47	725 (215,9)	45	882 (288,8)	18	872 (286,8)
Woche 96	47	747 (251,8)	48	888 (296,8)	15	834 (337,2)
Woche 120	46	706 (219,4)	39	827 (253,8)	7	803 (183,8)
Woche 144	29	713 (230,2)	25	742 (210,3)	-	-
Woche 168	30	679 (182,5)	35	778 (227,3)	-	-
Woche 192	32	672 (212,6)	31	713 (228,6)	-	-
Woche 216	29	665 (191,1)	16	712 (188,2)	-	-
Woche 240	12	668 (237,9)	-	-	-	-
Änderung zu Woche 12	50	-2 (150,4)	50	-20 (192,8)	20	-17 (216,7)
Änderung zu Woche 24	49	14 (190,4)	48	-24 (237,7)	17	-126 (264,2)
Änderung zu Woche 48	50	-22 (164,2)	49	-40 (158,8)	21	-94 (212,3)
Änderung zu Woche 72	47	-31 (172,1)	45	-67 (225,3)	18	-227 (395,2)
Änderung zu Woche 96	47	-12 (171,2)	48	-57 (264,0)	15	-209 (233,6)
Änderung zu Woche 120	46	-35 (203,9)	39	-118 (253,4)	7	-168 (245,2)
Änderung zu Woche 144	29	12 (186,3)	25	-79 (231,9)	-	-
Änderung zu Woche 168	30	-75 (171,4)	35	-71 (186,2)	-	-
Änderung zu Woche 192	32	-88 (188,5)	31	-133 (285,0)	-	-
Änderung zu Woche 216	29	-77 (191,0)	16	-175 (135,5)	-	-
Änderung zu Woche 240	12	0 (187,8)	-	-	-	-

BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, MW=Mittelwert, N=Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung,  
TAF=Tenofoviralfenamid

Die CD4-Zellzahl lag zu Woche 24 bereits für 49 Patienten aus Kohorte 1, für 48 Patienten aus Kohorte 2 und für 17 Patienten aus Kohorte 3 vor und betrug im Mittel für Kohorte 1

771 Zellen/mL, für Kohorte 2 893 Zellen/mL und für Kohorte 3 931 Zellen/mL. Damit betrug die mittlere Änderung der CD4-Zellzahl nach 24 Wochen in Kohorte 1 14 Zellen/mL, in Kohorte 2 -24 Zellen/mL und in Kohorte 3 -126 Zellen/mL.

Zu Woche 48 stand die CD4-Zellzahl in Kohorte 1 bei 50 Patienten, in Kohorte 2 bei 49 Patienten und in Kohorte 3 bei 21 Patienten zur Verfügung. Dabei betrug die gemittelte CD4-Zellzahl in Kohorte 1 729 Zellen/mL, in Kohorte 2 897 Zellen/mL und in Kohorte 3 1.004 Zellen/mL. Die Änderung zu Baseline nach 48 Wochen betrug in Kohorte 1 -22 Zellen/mL, in Kohorte 2 -40 Zellen/mL und in Kohorte 3 -94 Zellen/mL.

Zu Woche 72 lag die CD4-Zellzahl in Kohorte 1 bei 47 Patienten, in Kohorte 2 bei 45 Patienten und in Kohorte 3 bei 18 Patienten vor und betrug im Mittel 725 Zellen/mL in Kohorte 1, 882 Zellen/mL in Kohorte 2 und 872 Zellen/mL in Kohorte 3. Die Änderung zu Baseline betrug damit in Kohorte 1 -31 Zellen/mL, in Kohorte 2 -67 Zellen/mL und in Kohorte 3 -227 Zellen/mL.

Zu Woche 96 stand die CD4-Zellzahl bei 47 Patienten in Kohorte 1, 48 Patienten in Kohorte 2 und 15 Patienten in Kohorte 3 zur Verfügung und lag im Mittel bei 747 Zellen/mL in Kohorte 1, bei 888 Zellen/mL in Kohorte 2 und bei 834 Zellen/mL in Kohorte 3. Die mittlere Änderung zu Baseline betrug damit -12 Zellen/mL in Kohorte 1, -57 Zellen/mL in Kohorte 2 und -209 Zellen/mL in Kohorte 3.

Die letzte verfügbare CD4 Zellzahl lag für Kohorte 1 zu Woche 240 bei 12 Patienten, für Kohorte 2 zu Woche 216 bei 16 Patienten und für Kohorte 3 zu Woche 120 bei sieben Patienten vor und befand sich im Mittel für Kohorte 1 bei 668 Zellen/mL, für Kohorte 2 bei 712 Zellen/mL und für Kohorte 3 bei 803 Zellen/mL. Damit betrug die mittlere Änderung zu Baseline 0 Zellen/mL in Kohorte 1, -175 Zellen/mL in Kohorte 2 und -168 Zellen/mL in Kohorte 3.

Nachdem die hier dargestellte Studie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, wird nicht auf deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag eingegangen.

#### 4.3.2.3.3 Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
GS1474	<p>Der Anteil an Patienten, die mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis +30 Tage. Folgende Ereignisse waren von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Gesamtrate UE</li> <li>• SUE</li> <li>• UE Grad 3-4</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE</li> <li>• Häufige UE: UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>• Häufige SUE: SUE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>• Häufige schwere UE: schwere UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> </ul> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie mittels standardisierter MedDRA-Kodierung untersucht.</p>
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis	

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.

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung befunden werden und auch keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Eine abschließende Einschätzung des Verzerrungspotenzials wird nicht vorgenommen.

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 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Safety-Population)

	<b>BIC/FTC/TAF Kohorte 1 (12 bis&lt;18 Jahre und Gewicht ≥35 kg) N=50 n (%)</b>	<b>BIC/FTC/TAF Kohorte 2 (6 bis &lt;12 Jahre und Gewicht ≥25 kg) N=50 n (%)</b>	<b>BIC/FTC/TAF Kohorte 3 (≥2 Jahre und Gewicht ≥14 kg) N=22 n (%)</b>
Mortalität	0	0	0
Gesamtrate UE	42 (84,0)	44 (88,0)	18 (81,8)
SUE	4 (8,0)	1 (2,0)	0
UE Grad 3-4	5 (10,0)	1 (2,0)	0
Therapieabbrüche aufgrund von UE	0	1 (2,0)	0
<i>Häufige UE</i>			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	3 (6,0)	3 (6,0)	4 (18,2)
Augenerkrankungen (SOC)	5 (10,0)	0	1 (4,5)
Gastrointestinale Erkrankung (SOC)	19 (38,0)	19 (38,0)	6 (27,3)
Diarrhö (PT)	5 (10,0)	6 (12,0)	3 (13,6)
Erbrechen (PT)	4 (8,0)	6 (12,0)	3 (13,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	5 (10,0)	5 (10,0)	3 (13,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	32 (64,0)	39 (78,0)	12 (54,5)
Infektion der oberen Atemwege (PT)	14 (28,0)	17 (34,0)	7 (31,8)
Nasopharyngitis (PT)	7 (14,0)	5 (10,0)	3 (13,6)
Influenza (PT)	6 (12,0)	2 (4,0)	1 (4,5)
Pharyngitis durch Streptokokken (PT)	0	6 (12,0)	0
Impetigo (PT)	0	6 (12,0)	1 (4,5)
Harnwegsinfekt (PT)	5 (10,0)	0	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	12 (24,0)	10 (20,0)	2 (9,1)
Untersuchungen (SOC)	7 (14,0)	2 (4,0)	2 (9,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	7 (14,0)	11 (22,0)	2 (9,1)

	<b>BIC/FTC/TAF Kohorte 1 (12 bis&lt;18 Jahre und Gewicht ≥35 kg) N=50 n (%)</b>	<b>BIC/FTC/TAF Kohorte 2 (6 bis &lt;12 Jahre und Gewicht ≥25 kg) N=50 n (%)</b>	<b>BIC/FTC/TAF Kohorte 3 (≥2 Jahre und Gewicht ≥14 kg) N=22 n (%)</b>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	9 (18,0)	6 (12,0)	0
Arthralgie (PT)	3 (6,0)	5 (10,0)	0
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	8 (16,0)	10 (20,0)	3 (13,6)
Kopfschmerzen (PT)	6 (12,0)	6 (12,0)	2 (9,1)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	6 (12,0)	4 (8,0)	3 (13,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	6 (12,0)	2 (4,0)	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (24,0)	1 (2,0)	0
Vaginaler Ausfluss (PT)	5 (10,0)	1 (2,0)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	12 (24,0)	17 (34,0)	8 (36,4)
Husten (PT)	5 (10,0)	11 (22,0)	5 (22,7)
Rhinorrhoe (PT)	2 (4,0)	5 (10,0)	2 (9,1)
Allergische Rhinitis (PT)	5 (10,0)	2 (4,0)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	14 (28,0)	15 (30,0)	6 (27,3)
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, N=Patienten in der Analyse, n=Patienten mit Ereignis, PT=Preferred Term, SOC=System Organ Class, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofoviralfenamid, UE=Unerwünschtes Ereignis			

Mindestens ein UE wiesen 42 (84,0%) Patienten aus Kohorte 1, 44 (88,0%) Patienten aus Kohorte 2 und 18 (81,8%) Patienten aus Kohorte 3 auf. Schwere UE (UE Grad 3-4) traten bei fünf Patienten (10,0%) in Kohorte 1 und bei einem Patienten (2,0%) in Kohorte 2 auf. SUE traten bei vier Patienten (8,0%) aus Kohorte 1 und bei einem (2,0%) Patienten aus Kohorte 2 auf. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten nur bei einem (2,0%) Patienten aus Kohorte 2 auf und es wurden keinen Todesfällen berichtet.

### Kohorte 1

Die häufigsten UE in Kohorte 1 traten in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (32 Patienten, 64,0%), in der 14 Patienten (28,0%) Infektionen der oberen Atemwege (PT) aufwiesen. Sieben Patienten (14,0%) hatten eine Nasopharyngitis, sechs Patienten (12,0%) eine Influenza und fünf Patienten (10,0%) litten an einem Harnwegsinfekt. Gastrointestinale

Erkrankungen (SOC) wiesen 19 Patienten (38,0%) auf, wovon fünf Patienten (10,0%) eine Diarrhö hatten. Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen traten bei 12 Patienten (24,0%) auf. Sieben Patienten (14,0%) erlitten UE während der Untersuchungen und sieben weitere Patienten (14,0%) zeigten Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen wurden bei neun Patienten (18,0%) beobachtet und Erkrankungen des Nervensystems (SOC) berichteten acht Patienten (16,0%), von denen sechs (12,0%) über Kopfschmerzen (PT) klagten. Unter psychiatrischen Erkrankungen (SOC) und Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) litten jeweils sechs Patienten (12,0%). 12 Patienten (24,0%) litten an Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC), wovon fünf Patienten (10,0%) an vaginalem Ausfluss (PT) litten. Jeweils fünf Patienten (10,0%) klagten über Husten (PT) und einer allergischen Rhinitis aus der SOC der Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums. Bei 14 Patienten (28,0%) traten Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes auf.

### **Kohorte 2**

Die häufigsten UE in Kohorte 2 traten in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (39 Patienten, 78,0%). Darunter litten 17 Patienten (34,0%) an einer Infektion der oberen Atemwege (PT), jeweils sechs Patienten (12,0%) an einer Pharyngitis durch Streptokokken (PT) bzw. Impetigo (PT) und fünf Patienten (10,0%) an einer Nasopharyngitis (PT). Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) wiesen 19 Patienten (38,0%) auf, wovon sechs Patienten (12,0%) eine Diarrhö (PT) hatten und sechs Patienten (12,0%) an Erbrechen (PT) litten. Fünf Patienten berichteten von UE aus der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Zehn Patienten (20,0%) erlitten UE der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und elf Patienten (22,0%) litten an Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC). Sechs Patienten (12,0%) wiesen UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf, wovon fünf Patienten (10,0%) an Arthralgie (PT) litten. Zehn Patienten (20,0%) litten an Erkrankungen des Nervensystems (SOC) mit sechs Patienten (12,0%), die Kopfschmerzen (PT) aufwiesen. Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) hatten 17 Patienten (34,0%), die sich bei elf Patienten (20,0%) in Form von Husten (PT) und bei fünf Patienten (10,0%) in Form von Rhionorrhoea geäußert haben. Bei 15 Patienten (30,0%) wurden Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) beobachtet.

### **Kohorte 3**

In Kohorte 3 waren die häufigsten UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit 54,5% der Patienten. Davon litten sieben Patienten (31,8%) an einer Infektion der oberen Atemwege (PT) und drei Patienten (13,6%) an einer Nasopharyngitis (PT). Vier Patienten (18,2%) wiesen Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) auf und bei sechs Patienten (27,3%) traten gastrointestinale Erkrankungen (SOC) auf, die sich bei drei Patienten (13,6%) in Form von Erbrechen (PT) und Diarrhö (PT) äußerten. UE aus der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei drei Patienten (13,6%) auf, weitere drei Patienten litten an Erkrankungen des Nervensystems (SOC) und an psychiatrischen Erkrankungen (SOC). Acht Patienten (36,4%) zeigten Erkrankungen der Atemwege, des

Brustraums und Mediastinums (SOC), wovon fünf Patienten (22,7%) an Husten (PT) litten. Bei sechs Patienten (27,3%) wurde von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) berichtet.

Ein Patient aus Kohorte 2 brach die Einnahme der Studienmedikation aufgrund von UE ab. Dabei handelte es sich um Angstzustände und Schlaflosigkeit aus der SOC psychiatrische Erkrankungen.

Nachdem die hier dargestellte Studie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, wird nicht auf deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag eingegangen.

#### **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.*

Eine Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren ist bei nicht-vergleichenden Studien nicht möglich, des Weiteren wird die relevante Studie nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen; somit werden hier keine Subgruppenanalysen dargestellt.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

In der Studie GS1474 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von BIC/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen und Kindern von 6 bis <18 Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 25$  kg (Kohorte 1 und 2) und Kindern von 2 bis <6 Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg (Kohorte 3) untersucht. Bei dieser Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Studie, die unabhängig von ihrer methodisch fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von

BIC/FTC/TAF in klinisch hochrelevanten Teilpopulationen zeigt und so zu einer Zulassung durch die EMA geführt hat. Aufgrund ihrer Relevanz wird die Studie GS1474 hier präsentiert. Da sie jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen wird, wird auf die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verzichtet.

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

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

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

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

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

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

Obwohl gerade in den letzten Jahren eine Reihe von modernen Substanzen oder Substanzkombinationen für Jugendliche und teilweise auch Kinder zugelassen wurden und heute eine Reihe von hochwirksamen und sehr gut verträglichen antiretroviralen Optionen für die Initialtherapie zur Verfügung stehen, besteht ein großer therapeutischer Bedarf für weitere Verbesserungen, denn Umstellungen sind nach wie vor häufig notwendig. Um eine lebenslange patientenindividuelle Therapie sicherzustellen, bedarf es daher kontinuierlich weiterer Verbesserungen, insbesondere auch für die Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 2 bis <18 Jahren. BIC/FTC/TAF stellt somit eine relevante Therapieoption dar, welche

neben der hohen Wirksamkeit eine sehr gute Verträglichkeit aufweist. Zudem ist es ein weiteres verfügbares SingleTablet-Regime, das die in der Indikation besonders notwendige Adhärenz fördert.

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von BIC/FTC/TAF bei Jugendlichen und Kindern  $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg mit HIV-1-Infektion vorliegen, wird formal **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

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

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

Tabelle 4-46: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht zutreffend	

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Für Jugendliche und Kinder  $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahre mit HIV-1-Infektion liegen keine vergleichenden Studien zu BIC/FTC/TAF vor. Aus diesem Grund wird die zu diesen Populationen vorliegende Zulassungsstudie dargestellt, jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>20</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>21</sup>) soll ausreichend begründet

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

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

<sup>20</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Grundsätzlich ist die Erhebung von klinischen Endpunkten zu Mortalität und Morbidität in klinischen Studien aufgrund der großen virologischen und immunologischen Therapieerfolge seit Einführung der hochwirksamen antiretroviralen Therapie zunehmend impraktikabel. Das Fortschreiten der Erkrankung wird durch die antiretrovirale Therapie so stark verlangsamt, dass eine unverhältnismäßig lange Beobachtungszeit in klinischen Studien nötig wäre, um klinische Endpunkte wie Morbidität und Mortalität adäquat zu erfassen. Die Ereignishäufigkeiten bei normaler Studiendauer von 48 und 96 Wochen oder selbst 144 Wochen sind nicht ausreichend. Klinische Endpunkt-Studien sind vor diesem Hintergrund kaum mehr möglich: Zum einen ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis auf einem Regime zu belassen, wenn dies gegebenenfalls durch eine Therapieumstellung verhindert werden könnte, zum anderen stellen sowohl die erforderliche Studiendauer als auch die notwendige Patientenzahl praktische Hindernisse dar. Die klare Korrelation zwischen den Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl und den entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitäts-Endpunkten ist in klinischen Studien vielfach validiert worden [8, 9]. Entsprechend werden Zulassungsstudien im HIV-Bereich seit 1997 im Grunde ausnahmslos unter Verwendung der im Folgenden beschriebenen Surrogate durchgeführt.

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

Wie auch bereits durch den G-BA und das IQWiG festgestellt, ist die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich unbestritten und der primäre Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ wird in der Gesamtschau der nachfolgend aufgeführten Argumente als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ eingeschätzt [10-13]: Als Gründe für die Einschätzung des Endpunktes Viruslast als valides Surrogat stützt sich das IQWiG auf folgende Punkte:

- Arzneimittelstudien, die auf die Reduzierung der Viruslast ausgerichtet waren, führten im Behandlungsalltag zu einer dramatischen Verbesserung der Prognose für HIV-Patienten hinsichtlich Überleben und Ausbruch der Erkrankung.
- Das biologische Modell ist plausibel.
- Die Korrelation zwischen der individuellen Veränderung der Viruslast und dem Risiko für „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ ist sehr deutlich [8].
- Auch Daten auf Studienebene (Meta-Regressionen) widersprechen dieser Assoziation nicht, auch wenn eine klare Korrelation zwischen den Effekten auf das Surrogat und den Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ kaum gegeben ist. Bei diesen Studien wird der Zusammenhang wahrscheinlich durch den Einschluss vieler Nichtunterlegenheitsstudien (nahe am Nullpunkt) verwässert. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzens für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ auf Basis des Surrogats nicht quantifiziert werden.

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

Der von EMA und der FDA empfohlene primäre Endpunkt in klinischen Studien zu antiretroviralen Produkten bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten ist der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze zu Woche 48 [5, 14]. Da die Patienten bei Einschluss in die Studie ein replizierendes Virus und damit eine nachweisbare Viruslast aufweisen, ist der virologische Endpunkt von Interesse der virologische Erfolg, sprich die Anzahl der Patienten, die durch die antiretrovirale Therapie virologisch supprimiert werden. Dabei hat die zeitliche Dynamik des Viruslastabfalls eine erhebliche Bedeutung: Leitlinien-gemäß sollte die Viruslast drei, bei hoher Ausgangsviruslast spätestens jedoch sechs Monate nach dem Beginn einer antiretroviralen Therapie unter der Nachweisgrenze sein, anderenfalls sollte eine Umstellung der Therapie in Betracht gezogen werden [15-17]. Bei sehr hoher Viruslast kann es auch etwas länger als sechs Monate dauern [17]. Hintergrund dieser Empfehlung ist das bei viraler Replikation potentiell immer vorhandene Risiko einer Resistenzentwicklung: So lange das Virus repliziert und der Patient nicht virologisch supprimiert ist, können Resistenzen selektiert werden. Zudem zeigen Daten, dass die Dauerhaftigkeit einer Therapie mit der Dynamik des Viruslastabfalls korreliert: Je schneller und tiefer die Viruslast abfällt, desto dauerhaft wirksamer die Therapie [18-21]. Vor diesem Hintergrund hat Virologisches Ansprechen zu Woche 48 im Grunde eine mindestens ebenso große Bedeutung wie Virologisches Ansprechen zu Woche 96.

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

Anders als bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten empfiehlt die FDA in klinischen Studien zu antiretroviralen Produkten bei antiretroviral vorbehandelten, virologisch supprimierten Patienten mittlerweile den Anteil der Patienten mit einer Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze zu Woche 48 als primären Endpunkt [14]. Da die Patienten bei Einschluss in die Studie bereits virologisch supprimiert (Viruslast <Nachweisgrenze) sind, wird als virologischer Endpunkt von Interesse nicht mehr der bereits bestehende virologische Erfolg,

sondern das Virologische Versagen, sprich die Anzahl der Patienten, die unter der antiretroviralen Therapie die virologische Kontrolle verlieren, betrachtet. Hintergrund der Änderung der Empfehlung zum primären Endpunkt in Umstellungsstudien mit virologisch supprimierten Patienten ist die Tatsache, dass bei den meisten Patienten, die in diesen Studien nicht als virologischer Erfolg erfasst wurden, kein virologisches Versagen vorlag, sondern andere Gründe wie Therapieabbruch aufgrund von UE, Lost-to-Follow-Up oder Einverständnis zurückgezogen. Da in die zumeist nicht verblindeten Umstellungsstudien Patienten mit einem großen Interesse an einer Umstellung auf das neue Regime eingeschlossen werden, führt die primäre Betrachtung des virologischen Erfolgs vor diesem Hintergrund zu einem Bias.

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

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

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

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

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

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

„Effects on absolute CD4+ T-cell count, and the CD4 percentage, should always be documented, as well as response (virological response and immune recovery) by baseline CD4+ cell strata.“ [5]

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

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

Die resultierende Korrelation zwischen Behandlungseffekt auf CD4-Zellzahl und klinischem Nutzen zeigt Abbildung 7: Behandlungen, die einen größeren Anstieg der CD4-Zellzahl bedingen, zeigen eine höhere Reduktion der Rate an klinischer Progression. Mit zwei Ausnahmen zeigen alle Studien eine Assoziation zwischen dem Anstieg der CD4-Zellzahl und einem klinischen Vorteil; das Ausmaß des klinischen Vorteils korrelierte mit der Höhe des Anstiegs der CD4-Zellzahl.

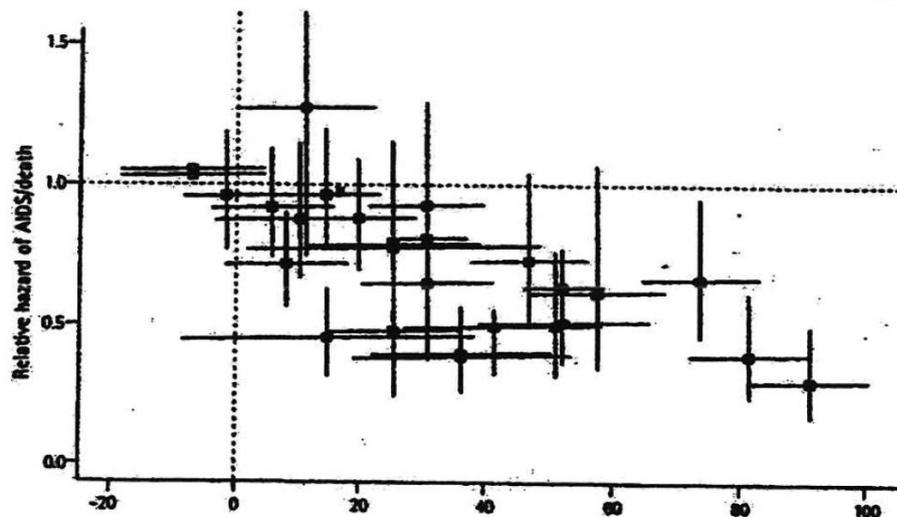


Abbildung 7: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod)

Quelle: [24]

AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom

Die CD4-Zellzahl ist ein Surrogat für den immunologischen Status, das zuverlässig die Abschätzung des individuellen Risikos, an AIDS zu erkranken, erlaubt: Generell muss ab einer CD4-Zellzahl von  $<200$  CD4-Zellen/ $\mu\text{L}$  mit zunehmender Dauer der Immunsuppression vermehrt mit dem Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen gerechnet werden. Damit ist die Dynamik des CD4-Zellanstiegs gerade zu Beginn einer antiretroviralen Therapie klinisch hochrelevant, da die Patienten bei schnellerem Anstieg der CD4-Zellzahl auch rascher oberhalb des potentiellen Risiko-Bereichs für die Entwicklung AIDS-definierender Erkrankungen liegen. Als wichtigster Immunmarker stellte die CD4-Zellzahl über lange Zeit in allen Leitlinien den primären Empfehlungsmarker für den Beginn einer antiretroviralen Therapie dar. Aufgrund der deutlichen Vorteile hinsichtlich des klinischen Outcomes sowie vor dem Hintergrund des „Treatment as Prevention“-Ansatzes wird mittlerweile in allen relevanten und auch den Deutsch-Österreichischen Leitlinien ein direkter Therapiebeginn unabhängig von der CD4-Zellzahl empfohlen [16]. Die START-Studie zeigt die klinischen Vorteile einer frühen antiretroviralen Therapie (Therapiebeginn bei  $>500$  CD4-Zellen/ $\mu\text{L}$  im Vergleich zu einem Therapiebeginn bei  $350$  CD4-Zellen/ $\mu\text{L}$ ) deutlich auf und bestätigt damit zudem einmal mehr die Validität der CD4-Zellzahl als Surrogat für das klinische Ergebnis [25]. Auch bei Kindern

und Jugendlichen zeigen mehrere Studien die Vorteile eines frühen Therapiebeginns unabhängig von der CD4-Zellzahl [26]. Die raschere Rekonstitution des Immunsystems ist somit unabhängig von der CD4-Zellzahl zu Baseline direkt patientenrelevant.

#### 4.6 Referenzliste

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

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Biktarvy® 50/200/25 mg und 30/120/15 mg Filmtabletten (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid). Stand der Information: November 2022.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-390. Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofovirafenamid zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Kindern und Jugendlichen (therapienaive und therapieerfahrene) im Alter von 2 bis <18 Jahre. 14. Januar 2022.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2022-B-104z (alte Verfahren: 2021-B-390). Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Kindern und Jugendlichen (therapienaive und therapieerfahrene) im Alter von 2 bis <18 Jahre. 24. Mai 2022.
- [4] European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. Doc Ref EMEA/CPMP/EWP/633/02 Revision 2. 2008.
- [5] European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection EMEA/CPMP/EWP/633/02; Rev 3. 2016.
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. März 2022). Stand: 25. Juni 2022.
- [7] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 6.1. vom 24. Januar 2022.
- [8] Hughes MD. 17: The Evaluation of Surrogate Endpoints in Practice: Experience in HIV. In: Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M, Hrsg. The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005. S. 295-321.
- [9] Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. The New England journal of medicine. 1996 Oct 10;335(15):1091-8.
- [10] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 127. 12. April 2012.
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. 16. Juni 2016.
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Tenofovirafenamid. 3. November 2016.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. 20. Dezember 2018.
- [14] Food and Drug Administration. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. Guidance for Industry. Revision 1. November 2015.
- [15] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. January 2022.
- [16] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 9. 3. September 2020.
- [17] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 11.0. Oktober 2021.
- [18] Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, Jackson JB, Grimes JM, Bosch RJ, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS Clinical Trials Group Protocol 320. Ann Intern Med. 2001 Dec 4;135(11):954-64.
- [19] Maggiolo F, Migliorino M, Piralì A, Pravettoni G, Caprioli S, Suter F. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000 Sep 1;25(1):36-43.
- [20] Grant PM, Tierney C, Budhathoki C, Daar ES, Sax PE, Collier AC, et al. Early virologic response to abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine during ACTG A5202. HIV Clin Trials. 2013 Nov-Dec;14(6):284-91.
- [21] Raboud JM, Montaner JS, Conway B, Rae S, Reiss P, Vella S, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. AIDS. 1998 Sep 10;12(13):1619-24.
- [22] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. 6. Mai 2004.
- [23] Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. J Infect Dis. 1998 Jan;177(1):40-7.
- [24] Hill AM, DeMasi R, Dawson D. Meta-analysis of antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death. Antivir Ther. 1998;3(3):139-45.
- [25] Insight Start Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. The New England journal of medicine. 2015 Aug 27;373(9):795-807.

- [26] Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Department of Health and Human Services. April 2022.
- [27] Abgrall S, Ingle SM, May MT, Costagliola D, Mercie P, Cavassini M, et al. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS*. 2013 Mar 13;27(5):803-13.
- [28] Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trescarichi EM, Antinori A, Gatti F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med*. 2010 Feb;11(2):104-13.
- [29] Davidson I, Beardsell H, Smith B, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, et al. The frequency and reasons for antiretroviral switching with specific antiretroviral associations: the SWITCH study. *Antiviral research*. 2010 May;86(2):227-9.
- [30] Stecher M, Schommers P, Kollan C, Stoll M, Kuhlendahl F, Stellbrink HJ, et al. Treatment modification after starting cART in people living with HIV: retrospective analysis of the German ClinSurv HIV Cohort 2005-2017. *Infection*. 2020 Oct;48(5):723-33.
- [31] Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS care*. 2013;25(4):400-14.
- [32] Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*. 2001 Jun 15;15(9):1181-3.
- [33] Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. *Int J STD AIDS*. 2004 Dec;15(12):803-10.
- [34] Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2002 Apr 15;34(8):1115-21.
- [35] Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000 Jul 4;133(1):21-30.
- [36] Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet*. 2006 Jun 17;367(9527):1981-9.
- [37] Parienti JJ, Ragland K, Lucht F, de la Blanchardiere A, Dargere S, Yazdanpanah Y, et al. Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication. *Clin Infect Dis*. 2010 Apr 15;50(8):1192-7.
- [38] Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*. 2006 Nov 30;355(22):2283-96.

- [39] Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS*. 2011 Jan 28;25(3):279-90.
- [40] daCosta DiBonaventura M, Gupta S, Cho M, Mrus J. The association of HIV/AIDS treatment side effects with health status, work productivity, and resource use. *AIDS care*. 2012;24(6):744-55.
- [41] Capeau J. Premature Aging and Premature Age-Related Comorbidities in HIV-Infected Patients: Facts and Hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2011 Dec;53(11):1127-9.
- [42] Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006 Oct;94(4):451-5.

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

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

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

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****BIC/FTC/TAF**

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zbAM unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-47, Tabelle 4-48 und Tabelle 4-49 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2) prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der Teilpopulationen für antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Jugendliche und Kinder von 2 bis <18 Jahren getrennt.

<b>Datenbankname</b>	EMBASE Classic+EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	24. Oktober 2022
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 21. Oktober 2022
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [42]

Tabelle 4-47 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute:  
24. Oktober 2022

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1.	exp acquired immune deficiency syndrome/ or exp Human immunodeficiency virus infection/ or exp Human immunodeficiency virus/	530.888
2.	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ien* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	646.401
3.	1 or 2	653.603
4.	exp bictegravir plus emtricitabine plus tenofovir alafenamide/ or exp bictegravir/	864
5.	(bictegravir* and emtricitabin* and alafenamid*).mp.	568
6.	(bictegravir* or GS-9883* or GS9883* or biktarvy*).mp.	913
7.	(1611493-60-7 or 1807988-02-8).rn.	554
8.	4 or 5 or 6 or 7	913
9.	3 and 8	834
10.	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2.144.927
11.	9 and 10	117

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	24. Oktober 2022
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 21. Oktober 2022
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (modifiziert) [42]

Tabelle 4-48 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 bis heute: 24. Oktober 2022

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1.	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/ or exp HIV/	344.186
2.	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ien* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	463.210
3.	1 or 2	468.036
4.	(bictegravir* and emtricitabin* and alafenamid*).mp.	121
5.	(bictegravir* or GS-9883* or GS9883* or biktary* or 1611493-60-7 or 1807988-02-8).mp.	239
6.	(1611493-60-7 or 1807988-02-8).rn.	0
7.	4 or 5 or 6	239
8.	3 and 7	221
9.	(randomi#ed or pla#ebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.	1.090.965
10.	8 and 9	33

<b>Datenbankname</b>	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	24. Oktober 2022
<b>Zeitsegment</b>	September 2022
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter

Tabelle 4-49 (Anhang): Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 24. Oktober 2022

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1.	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/ or exp HIV/	13.812
2.	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ien* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	45.435
3.	1 or 2	45.546
4.	(bictegravir* and emtricitabin* and alafenamid*).mp.	143
5.	(bictegravir* or GS-9883* or GS9883* or biktarvy* or 1611493-60-7 or 1807988-02-8).mp.	167
6.	4 or 5	167
7.	3 and 6	162

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****BIC/FTC/TAF**

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zBAM BIC/FTC/TAF erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2) prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der Teilpopulationen für antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Jugendliche und Kinder von 2 bis <18 Jahren getrennt.

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	24. Oktober 2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search
<b>Suchstrategie</b>	All Studies [Recruitment] AND Bictegravir OR Biktarvy OR GS-9883 OR bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide [Intervention] AND acquired immunodeficiency syndrome OR hiv [Condition]
<b>Treffer</b>	88

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	24. Oktober 2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Bictegravir OR Biktarvy OR (GS-9833) OR (1611493-60-7) OR (1807988-02-8) [search query]
<b>Treffer</b>	39

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	WHO-ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	24. Oktober 2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Bictegravir OR Biktarvy OR GS-9883 OR 1611493-60-7 OR 1807988-02-8 OR Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide [Intervention]
<b>Treffer</b>	169 Treffer aus 119 Studien

**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**

*Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche und Kinder ( $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg)*

Es wurden keine Publikationen anhand des Volltextes ausgeschlossen.

*Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche und Kinder ( $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg)*

Es wurden keine Publikationen anhand des Volltextes ausgeschlossen.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-50 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche und Kinder ( $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg)

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-5
Clinicaltrials.gov	88	88 (Laufende Nr. 1-88)	0
EU-CTR	39	39 (Laufende Nr. 89-127)	0
WHO-ICTRP	119	119 (Laufende Nr. 128-246)	0
Summe	$\Sigma=246$	$\Sigma=246$	$\Sigma=0$

Tabelle 4-51 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche und Kinder ( $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg)

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
1.	NCT02275065	Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Participants. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275065</a>	A1 Falsche Population
2.	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694</a>	A1 Falsche Population
3.	NCT02400307	Pharmacokinetics of Bictegravir in Adults With Normal and Impaired Renal Function. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400307">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400307</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	NCT02600819	Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Adults on Chronic Hemodialysis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600819</a>	A5 Keine RCT
5.	NCT02603107	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603107">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603107</a>	A1 Falsche Population
6.	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120</a>	A1 Falsche Population
7.	NCT02607930	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930</a>	A1 Falsche Population
8.	NCT02607956	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956</a>	A1 Falsche Population
9.	NCT02652624	Safety and Efficacy of Switching to a FDC of B/F/TAF From E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FTC/TDF in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652624</a>	A1 Falsche Population
10.	NCT02800655	Digital Health Feedback System for Longitudinal Measurement of Medication Adherence During Anti-Retroviral (ARV)Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800655</a>	A1 Falsche Population
11.	NCT02859558	Early ART to Limit Infection and Establishment of Reservoir. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859558">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859558</a>	A1 Falsche Population
12.	NCT02881320	B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Adolescents and Children. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02881320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02881320</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
13.	NCT03110380	Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110380">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110380</a>	A1 Falsche Population
14.	NCT03259698	Optimizing the Delivery of HIV nPEP. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259698</a>	A1 Falsche Population
15.	NCT03348163	(mo)BETTA Trial in Transwomen for Optimization of ART. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348163</a>	A1 Falsche Population
16.	NCT03405935	Study to Evaluate Switching From an E/C/F/TAF Fixed-Dose Combination (FDC) Regimen or a TDF Containing Regimen to B/F/TAF FDC in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Participants Aged $\geq$ 65 Years. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405935</a>	A5 Keine RCT
17.	NCT03472326	Study to Evaluate the Efficacy of GS-9131 Functional Monotherapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1-Infected Adults Failing a Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitor-Containing Regimen With Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitor Resistant Virus. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472326</a>	A1 Falsche Population
18.	NCT03499483	Biktarvy for Non-Occupational Post-Exposure Prophylaxis (nPEP). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499483</a>	A5 Keine RCT
19.	NCT03502005	Efficacy, Safety & Tolerability of Switching EFV/TDF/FTC to BIC/FTC/TAF in Virologically Suppressed Adults With HIV-1. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502005</a>	A5 Keine RCT
20.	NCT03532425	B/F/TAF vs Atripla Double-Blind Switch Study in HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532425">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532425</a>	A1 Falsche Population
21.	NCT03547908	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naive, HIV-1 and Hepatitis B Co-Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547908</a>	A1 Falsche Population
22.	NCT03549312	Switch to Genvoya Followed by HCV Therapy With Eplusa Followed by Simplification of HIV Therapy With Biktarvy in Patients With HIV-HCV Co-Infected Subjects on Opioid Substitution Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549312</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
23.	NCT03580668	Effectiveness, Safety, Adherence, and Health-related Quality of Life in HIV-1 Infected Adults Receiving Bictegravir/ Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580668">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580668</a>	A5 Keine RCT
24.	NCT03631732	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. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631732</a>	A1 Falsche Population
25.	NCT03656783	Effects of Biktarvy on CFR in Stable HIV Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656783</a>	A5 Keine RCT
26.	NCT03696160	The Late Presenter Treatment Optimisation Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696160">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696160</a>	A1 Falsche Population
27.	NCT03711253	Empiric Treatment for Acute HIV in the ED. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711253">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711253</a>	A5 Keine RCT
28.	NCT03739866	Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Lenacapavir Administered Subcutaneously in Human Immunodeficiency Virus (HIV) -1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739866">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739866</a>	A1 Falsche Population
29.	NCT03789968	The Incidence and Severity of Drug Interactions Before and After Switching Antiretroviral Therapy to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Treatment Experienced Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03789968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03789968</a>	A5 Keine RCT
30.	NCT03797014	B/F/TAF Switch Study for HIV-HBV Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797014</a>	A5 Keine RCT
31.	NCT03858478	Initiation of First-line Antiretroviral Treatment With TENOFOVIR ALAFENAMIDE - EMTRICITABINE - BICTEGRAVIR at the First Clinical Contact in France: Trial IMEA 055 - FAST. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03858478">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03858478</a>	A5 Keine RCT
32.	NCT03964584	Evaluation of the Neurological and Psychiatric Adverse Events of Dolutegravir and Bictegravir in Real Life. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964584">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964584</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
33.	NCT03986697	How Does Antiretroviral Therapy Affect Coronary Atherosclerosis: A Serial CT Study. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03986697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03986697</a>	A1 Falsche Population
34.	NCT03998176	Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Patients With Active Illicit Substance use. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03998176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03998176</a>	A5 Keine RCT
35.	NCT04009057	Effectiveness, Safety, Adherence, and Health-related Quality of Life in HIV-1 Infected Adults Receiving Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04009057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04009057</a>	A5 Keine RCT
36.	NCT04039217	Antiretroviral Therapy (ART) Persistence in Different Body Compartments in HIV Negative MSM. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04039217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04039217</a>	A5 Keine RCT
37.	NCT04040075	Testing the Safety and Efficacy of Commercial Drug Biktarvy in Subjects Known to Have the 184 Resistance Mutation to a Component in Biktarvy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04040075">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04040075</a>	A5 Keine RCT
38.	NCT04051970	Reducing Antiretroviral Treatments. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04051970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04051970</a>	A1 Falsche Population
39.	NCT04054089	Evaluating Inflammatory and Immunological Changes of HIV-positive Patients Switching to DTG Dual Regimen Compared to Those Switching to a Triple Drugs Regimen (B/F/TAF). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04054089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04054089</a>	A1 Falsche Population
40.	NCT04132674	Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Marginalized Populations Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04132674">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04132674</a>	A5 Keine RCT
41.	NCT04143594	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenacapavir in Combination With Other Antiretroviral Agents in People Living With HIV. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143594</a>	A1 Falsche Population
42.	NCT04155554	Neurological Monitoring in Patients Switching From Dolutegravir Based Regimen to Bictegravir Based Regimen. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155554</a>	A1 Falsche Population
43.	NCT04222283	Switch to TAF+FTC+BIC in HIV-1-infected Patients Over 65 Years Old at Risk of Polypharmacy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222283</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
44.	NCT04223791	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). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223791</a>	A1 Falsche Population
45.	NCT04233879	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). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04233879">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04233879</a>	A1 Falsche Population
46.	NCT04249037	Rapid Start vs. Standard Start Antiretroviral Therapy (ART) in HIV. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249037</a>	A1 Falsche Population
47.	NCT04296695	Biktarvy in Treatment-Naïve Late Presenters With HIV-1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04296695">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04296695</a>	A1 Falsche Population
48.	NCT04311957	Continuation of Protease-Inhibitor Based Second-Line Therapy vs. Switch to B/F/TAF in Virologically Suppressed Adults. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311957">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311957</a>	A1 Falsche Population
49.	NCT04416906	A Test and Treat Strategy in New HIV Diagnosis.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04416906">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04416906</a>	A5 Keine RCT
50.	NCT04442737	A Study of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Evaluated as a Fixed Dose Combination Regimen in Participants Switching From an Integrase Inhibitor Who Have Experienced Rapid Weight Gain. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04442737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04442737</a>	A1 Falsche Population
51.	NCT04483674	Bictegravir/FTC/TAF for the Treatment of Primary HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483674">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483674</a>	A5 Keine RCT
52.	NCT04518228	Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs During Pregnancy and Postpartum. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518228</a>	A5 Keine RCT
53.	NCT04519970	Clinical Opportunities and Management to Exploit Biktarvy as Asynchronous Connection Key (COMEBACK). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04519970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04519970</a>	A5 Keine RCT
54.	NCT04530630	Switch to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide After Renal Transplant. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530630</a>	A5 Keine RCT
55.	NCT04538040	Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenide Plus Doravirine. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04538040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04538040</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
56.	NCT04542070	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Cabotegravir (CAB) Long Acting (LA) Plus (+) Rilpivirine (RPV) LA Versus BIKTARVY® (BIK) in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04542070">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04542070</a>	A1 Falsche Population
57.	NCT04551573	A Study of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between Bictegravir, Tenofovir Alafenamide and Rifapentine in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04551573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04551573</a>	A1 Falsche Population
58.	NCT04553081	2DR Versus 3DR in a Prospective Randomized Controlled Switch Trial. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553081">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553081</a>	A1 Falsche Population
59.	NCT04564547	Dose Ranging, Switch Study of Islatravir (ISL) and MK-8507 Once-Weekly in Virologically-Suppressed Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) [MK-8591-013]. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04564547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04564547</a>	A1 Falsche Population
60.	NCT04585737	Efficacy of Switching to DTG/3TC in Virologically-suppressed Adults Currently on B/F/TAF. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585737</a>	A1 Falsche Population
61.	NCT04600687	B/F/TAF Ease of Swallowability Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04600687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04600687</a>	A1 Falsche Population
62.	NCT04650269	Implementation of Onsite, Rapid ART Initiation Among People Who Inject Drugs Living With HIV at Syringe Services Program. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04650269">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04650269</a>	A5 Keine RCT
63.	NCT04653194	Efficacy of BIC/F/TAF Versus Standard of Care in the Treatment of New HIV Infection Diagnoses in the Context of 'Test and Treat'. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04653194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04653194</a>	A1 Falsche Population
64.	NCT04712058	Same-day Antiretroviral Therapy With BIC/F/TAF. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712058</a>	A5 Keine RCT
65.	NCT04734652	INSTI's For The Management of HIV-associated TB. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04734652">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04734652</a>	A1 Falsche Population
66.	NCT04805944	Gut Microbiota, PGx and INSTIs Response. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04805944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04805944</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
67.	NCT04826562	Switch to DOVATO in Patients Suppressed on Biktarvy (SOUND). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04826562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04826562</a>	A5 Keine RCT
68.	NCT04860505	Combo-PEP: Multipurpose Prevention of Post-Exposure Prophylaxis Regimens. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04860505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04860505</a>	A5 Keine RCT
69.	NCT04884139	DTG/3TC vs. BIC/FTC/TAF Maintenance Therapy in People Living With HIV:. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04884139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04884139</a>	A1 Falsche Population
70.	NCT04897243	Antiretroviral Speed Access Program. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04897243">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04897243</a>	A5 Keine RCT
71.	NCT04944654	Efficacy, Tolerability and Acceptability of Biktarvy by TPLWH. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04944654">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04944654</a>	A5 Keine RCT
72.	NCT04950530	The Effect of Biktarvy (B/F/TAF) on Whole-body Insulin Sensitivity, Lipid and Endocrine Profile in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04950530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04950530</a>	A1 Falsche Population
73.	NCT04993872	Pharmacokinetics of Calcineurin & mTOR Inhibitors in HIV-1 Infected Kidney Transplant Recipients After Switch to BIC/FTC/TAF. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04993872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04993872</a>	A5 Keine RCT
74.	NCT05052996	Study Evaluating the Safety and Efficacy of Islatravir in Combination With Lenacapavir in Virologically Suppressed People With HIV. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05052996">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05052996</a>	A1 Falsche Population
75.	NCT05064020	Bictegravir in the Elderly Living With HIV (BICEP). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064020">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064020</a>	A5 Keine RCT
76.	NCT05122754	Switching From TDF-based Antiretroviral Therapy Regimens to B/F/TAF in Virally Suppressed Adults With HIV-1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05122754">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05122754</a>	A1 Falsche Population
77.	NCT05147740	Study to Assess Switching to B/F/TAF in Treatment Experienced People With HIV Who Are at Least 65 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05147740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05147740</a>	A5 Keine RCT
78.	NCT05222945	A Study to Determine the Cartography of Virologic Reservoir Related to Antiretroviral Concentrations in HIV-1 Chronic Patients Treated by a First Line Treatment Containing bictégravir, Emtricitabine and ténofovir alafénamide. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05222945">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05222945</a>	A1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
79.	NCT05243602	BFTAF Elderly Switch Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05243602">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05243602</a>	A1 Falsche Population
80.	NCT05289986	The Effect on Lipid Profile of Switching to Delstrigo in HIV Positive Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05289986">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05289986</a>	A1 Falsche Population
81.	NCT05405751	Simplified Model of Linkage and Retention to Care, Using a Mobile Unit and a Same-day Test and Treat Approach Among Excluded Population. (SIMPLIFIED). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05405751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05405751</a>	A1 Falsche Population
82.	NCT05457530	Doravirine and Weight Gain in Antiretroviral Naive. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05457530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05457530</a>	A1 Falsche Population
83.	NCT05463783	microRNAs in HIV and Obesity. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05463783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05463783</a>	A1 Falsche Population
84.	NCT05502341	Study to Compare Bictegravir/Lenacapavir Versus Current Therapy in People With HIV-1 Who Are Successfully Treated With a Complicated Regimen. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05502341">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05502341</a>	A1 Falsche Population
85.	NCT05526118	Advanced HIV: Outcomes for Rapid ART. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05526118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05526118</a>	A1 Falsche Population
86.	NCT05549180	Phase IV, a Clinical Trial to Assess Safety and Convenience of the Change From DTG/3TC to BIC/FTC/TAF in People With HIV, Good Virological Control and Neuropsychiatric Vulnerabilities. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05549180">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05549180</a>	A1 Falsche Population
87.	NCT05585307	Study of Novel Antiretrovirals in Participants With HIV-1. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05585307">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05585307</a>	A1 Falsche Population
88.	NCT05592613	Next Generation Ingestible Sensors for Medication Adherence Measurement. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05592613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05592613</a>	A1 Falsche Population
<b>EU-CTR</b>			
89.	2008-006158-16	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANTiretroviral agents in HIV-infected pregnant women (PANNA). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
90.	2015-003988-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infec [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10</a>	A1 Falsche Population
91.	2015-004011-20	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/ [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004011-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004011-20</a>	A1 Falsche Population
92.	2015-004024-54	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretrovira [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54</a>	A1 Falsche Population
93.	2015-004025-14	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of G [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14</a>	A1 Falsche Population
94.	2016-002345-39	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infect [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002345-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002345-39</a>	A5 Keine RCT
95.	2017-000308-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and Either Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide or Emtricitabine/Tenofovir D [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000308-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000308-17</a>	A1 Falsche Population
96.	2017-003428-61	A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate Switching from an Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed-Dose Combination Regimen or a Tenofovir Disoproxil Fumarate [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003428-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003428-61</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
97.	2017-005033-22	In patients taking Protease Inhibitors does switching to a Bictegravir, Tenofovir Alafenamide and Emtricitabine combination, reduce cardiovascular risk: An open-label, randomised, serial CT pilot s [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005033-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005033-22</a>	A1 Falsche Population
98.	2018-000302-39	Bictegravir concentrations and antiviral activity in cerebrospinal fluid in HIV-1 Infected individuals. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000302-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000302-39</a>	A1 Falsche Population
99.	2018-000926-79	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000926-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000926-79</a>	A1 Falsche Population
100.	2018-002310-12	Bictegravir concentrations and antiviral activity in genital fluids and rectal compartment in HIV-1 infected individuals (“BIGER Study”).. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002310-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002310-12</a>	A1 Falsche Population
101.	2018-003481-13	An Open-Label, Multi-Centre, Randomised Study to Investigate Integrase Inhibitor Versus Boosted Protease Inhibitor Antiretroviral Therapy for Patients with Advanced HIV Disease. The Late Presenter [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003481-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003481-13</a>	A1 Falsche Population
102.	2018-003880-79	Efficacy and safety of the switch from Efavirenz / emtricitabine / tenofovir difumarate taken once daily or alternate days to Bictegravir / emtricitabine / tenofovir alafenamide in HIV + virologica [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003880-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003880-79</a>	A1 Falsche Population
103.	2018-004499-36	Study to assess bone health with bone mineral density, bone microarchitecture and bone tissue quality after switching from a TDF regimen to Bictegravir-TAF-FTC. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004499-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004499-36</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
104.	2018-004732-30	A Phase IV, Randomised, Open-Label Pilot Study to Evaluate Switching from Protease-Inhibitor based regimen to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen in Integrase Inhi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004732-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004732-30</a>	A1 Falsche Population
105.	2018-004885-32	THE EFFECTS OF SWITCHING FROM DOLUTEGRAVIR/LAMIVUDINE/ABACAVIR (D/L/A) TO BICTEGRAVIR/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ALAFENAMIDE (B/F/TAF) IN PATIENTS WITH SUPPRESSED VIRAL LOAD ON NEUROPSYCHIATRIC SIDE E [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004885-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004885-32</a>	A1 Falsche Population
106.	2019-000199-41	A phase IV, multicenter, open and randomized study to evaluate the impact of the change of antiretroviral treatment from dual therapy to triple therapy on inflammation in patients with type 1 HIV i [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000199-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000199-41</a>	A1 Falsche Population
107.	2019-000586-20	A Phase 3 Randomized, Active-Controlled, Open-Label Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once-Daily in Participants With HIV-1 Virologically Suppressed on Antiretr [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000586-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000586-20</a>	A1 Falsche Population
108.	2019-000587-23	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 Bicte [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000587-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000587-23</a>	A1 Falsche Population
109.	2019-000590-23	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000590-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000590-23</a>	A1 Falsche Population
110.	2019-000812-27	Initiation of first-line antiretroviral treatment with TENOFOVIR ALAFENAMIDE - EMTRICITABINE - BICTEGRAVIR at the first clinical contact in France: Trial IMEA 055 – FAST. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000812-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000812-27</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
111.	2019-001961-34	ANRS 173 ALTAR A randomized, open-label, phase III trial comparing a dual nucleoside analogues strategy preceded by an induction period with an integrase inhibitor based triple therapy to an immedi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001961-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001961-34</a>	A1 Falsche Population
112.	2019-002843-81	Switch to Tenofovir Alafenamide (TAF), Emtricitabine (FTC), Bictegravir (BIC)(Biktarvy®) in HIV-1-infected patients over 65 years old at risk of polymedication. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002843-81">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002843-81</a>	A1 Falsche Population
113.	2019-003208-11	Efficacy of BIC/F/TAF versus standard of care in the treatment of new HIV infection diagnoses in the context of ,test and treat'. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003208-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003208-11</a>	A1 Falsche Population
114.	2019-003614-14	Feasibility, efficacy and safety of rapid (within 7 days from HIV diagnosis) antiretroviral initiation strategy based on bicittegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in HIV-infected na [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003614-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003614-14</a>	A1 Falsche Population
115.	2019-004007-12	Brain connectivity and patient reported outcomes in people with HIV (PWH) with symptoms of insomnia switching integrase inhibitor-based ART; a randomised controlled study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004007-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004007-12</a>	A1 Falsche Population
116.	2019-004109-28	HIV-1 RNA decay in semen and rectum and changes in HIV reservoir in rectal tissue in ART-naïve HIV+ men treated with dolutegravir plus lamivudine compared to Bictegravir/FTC/TAF (“DOLLARS study”). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004109-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004109-28</a>	A1 Falsche Population
117.	2019-004871-38	Phase IV, single-center, open study to assess the benefits of the start of immediate treatment without immunovirological data (“Same Day Treatment”) compared to conventional treatment with BIC / FT [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004871-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004871-38</a>	A1 Falsche Population
118.	2020-000685-42	Virological and immunological assessment in HIV positive participants on 2DR versus 3DR in a prospective randomized controlled switch trial.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000685-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000685-42</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
119.	2020-001103-17	Gut microbiota, pharmacogenetics and Integrase Strand Transfer Inhibitors response. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001103-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001103-17</a>	A1 Falsche Population
120.	2020-002623-11	A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Active-controlled, Parallel-group, Non-inferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11</a>	A1 Falsche Population
121.	2020-003071-18	A Phase 2b, Randomized, Active-Controlled, Double-Blind, Dose-Ranging Clinical Study to Evaluate a Switch to Islatravir (ISL) and MK-8507 Once-Weekly in Adults with HIV-1 Virologically Suppressed o [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003071-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003071-18</a>	A1 Falsche Population
122.	2020-003686-18	DTG/3TC vs. BIC/FTC/TAF maintenance therapy in people living with HIV: an open-label randomized clinical trial. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003686-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003686-18</a>	A1 Falsche Population
123.	2021-000436-62	A Phase 1, Single-Dose, Cross-Over Study Evaluating the Relative Bioavailability and Food Effect of a Pediatric Tablet for Oral Suspension of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide and the [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000436-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000436-62</a>	A1 Falsche Population
124.	2021-001073-23	A Phase 1b, Open-label study to Evaluate the PK, Safety and Efficacy of B/F/TAF in HIV-1 infected, Virologically Suppressed, Pregnant Women in their Second and Third Trimesters. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001073-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001073-23</a>	A1 Falsche Population
125.	2021-005546-15	Simplified model of linkage & retention to care, using a mobile unit and a same-day test & treat approach among excluded population. The SIMPLIFIED Study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005546-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005546-15</a>	A1 Falsche Population
126.	2021-005927-19	Phase IV, randomized, multicenter, double-blind clinical trial designed to evaluate the safety and convenience of switching from Dolutegravir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafe [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005927-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005927-19</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
127.	2022-000358-26	Safety, tolerability, and efficacy of a dose reduction strategy based on bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed HIV-infected adults.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000358-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000358-26</a>	A1 Falsche Population
<b>WHO-ICTRP</b>			
128.	ChiCTR2000038711	Linking HIV Patients to Care and to Assessing the Feasibility and Acceptability of Rapid ART Initiation using BIC/FTC/TAF among HIV Positive Patients in China: A Randomized Control Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038711">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038711</a>	A1 Falsche Population
129.	ChiCTR2100042380	Post-Authorization Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Biktarvy in Patients with Human Immunodeficiency Virus-1(HIV-1) infection in China. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042380">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042380</a>	A1 Falsche Population
130.	ChiCTR2100048080	Safety and Tolerability of Biktarvy Following Potential Exposure to HIV-1. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048080">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048080</a>	A1 Falsche Population
131.	EUCTR2016-002345-39-Outside-EU/EEA	This study will test an experimental drug named GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) for the possible treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection in children and adolescents. The purpose of this study is to determine the concentration of GS-9883 in your child's body, and confirm the safety, tolerability and dose of GS-9883/F/TAF in HIV-1 infected adolescents (12 to < 18 years of age) and children (6 to <12 years of age). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002345-39-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002345-39-Outside-EU/EEA</a>	A5 Keine RCT
132.	EUCTR2017-003428-61-BE	The study will test an experimental drug called B/F/TAF (bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide) fixed-dose combination (FDC) for the treatment of HIV-1 infection. The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of switching to B/F/TAF FDC in HIV-1 infected adults aged = 65 years who are virologically suppressed (HIV-1 RNA test <50 copies/mL) currently on elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide FDC or tenofovir disoproxil fumarate containing regimens. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003428-61-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003428-61-BE</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
133.	EUCTR2017-003428-61-GB	The study will test an experimental drug called B/F/TAF (bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide) fixed-dose combination (FDC) for the treatment of HIV-1 infection. The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of switching to B/F/TAF FDC in HIV-1 infected adults aged = 65 years who are virologically suppressed (HIV-1 RNA test <50 copies/mL) currently on elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide FDC or tenofovir disoproxil fumarate containing regimens. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003428-61-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003428-61-GB</a>	A1 Falsche Population
134.	EUCTR2017-005033-22-GB	How does changing antiretroviral therapy effect the progression of coronary atherosclerosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005033-22-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005033-22-GB</a>	A1 Falsche Population
135.	EUCTR2018-000302-39-ES	Bictegravir concentrations and antiviral activity in cerebrospinal fluid in HIV-1 Infected individuals. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000302-39-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000302-39-ES</a>	A1 Falsche Population
136.	EUCTR2018-002310-12-ES	Bictegravir concentrations and antiviral activity in genital fluids and rectal compartment in HIV-1 infected individuals (“BIGER Study”). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002310-12-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002310-12-ES</a>	A1 Falsche Population
137.	EUCTR2018-003481-13-GB	An Open-Label, Multi-Centre, Randomised Study to Investigate Integrase Inhibitor Versus Boosted Protease Inhibitor Antiretroviral Therapy for Patients with Advanced HIV Disease - The Late Presenter Treatment Optimisation Study (LAPTOP)-. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003481-13-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003481-13-GB</a>	A1 Falsche Population
138.	EUCTR2018-003880-79-IT	Switch from Efavirenz / emtricitabine / tenofovir difumarate taken once a day or alternate day to Bictegravir / emtricitabine / tenofovir alafenamide in HIV+ patients with suppressed viral load. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003880-79-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003880-79-IT</a>	A1 Falsche Population
139.	EUCTR2018-004499-36-ES	study to assess the changes in bone health after changing from a TDF based regimen to Bictegravir-Tenofovir Alafenamide-Emtricitabine based treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004499-36-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004499-36-ES</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
140.	EUCTR2018-004732-30-GB	Will switching HIV-1-infected patients who have drug resistant HIV and stable on a regimen based on a protease inhibitor to another regimen based on the integrase inhibitor bictegravir be as equally effective?. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004732-30-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004732-30-GB</a>	A1 Falsche Population
141.	EUCTR2019-000199-41-ES	A study to evaluate the impact of the change of antiretroviral treatment from dual therapy to triple therapy on inflammation in HIV+ patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000199-41-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000199-41-ES</a>	A1 Falsche Population
142.	EUCTR2019-000586-20-ES	DOR/ISL Open-label Switch. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000586-20-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000586-20-ES</a>	A1 Falsche Population
143.	EUCTR2019-000587-23-FI	Clinical Study to evaluate a switch to Doravirine/Islatravir in Participants with HIV-1 Virologically Suppressed on treatment with Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000587-23-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000587-23-FI</a>	A1 Falsche Population
144.	EUCTR2019-000812-27-FR	Initiation of first-line antiretroviral treatment with TENOFOVIR ALAFENAMIDE - EMTRICITABINE - BICTEGRAVIR at the first clinical contact in France: Trial IMEA 055 – FAST. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000812-27-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000812-27-FR</a>	A1 Falsche Population
145.	EUCTR2019-001961-34-FR	ANRS 173 ALTAR (ALlégement du Traitement AntiRétroviral). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001961-34-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001961-34-FR</a>	A1 Falsche Population
146.	EUCTR2019-002843-81-FR	Substitution current ARV therapy by BIKTARVY in hiv infected patients over 65 years old. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002843-81-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002843-81-FR</a>	A1 Falsche Population
147.	EUCTR2019-003208-11-GB	Efficacy of BIC/F/TAF versus standard of care in the treatment of new HIV infection diagnoses in the context of “test and treat”. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003208-11-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003208-11-GB</a>	A1 Falsche Population
148.	EUCTR2019-003614-14-IT	Rapid ART Initiation with B/F/TAF in HIV people presenting with advanced HIV disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003614-14-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003614-14-IT</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
149.	EUCTR2019-004007-12-GB	BIC CNS Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004007-12-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004007-12-GB</a>	A1 Falsche Population
150.	EUCTR2019-004109-28-ES	HIV virus decrease in semen and rectum in patients HIV+ men, who starts treatment with dolutegravir plus lamivudine compared to Bictegravir/FTC/TAF. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004109-28-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004109-28-ES</a>	A1 Falsche Population
151.	EUCTR2019-004871-38-ES	Evaluation of the benefits of immediate versus conventional treatment with BIC / FTC / TAF in naive patients with type 1 HIV infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004871-38-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004871-38-ES</a>	A1 Falsche Population
152.	EUCTR2020-002623-11-FR	CARLA vs. Biktarvy in treatment-experienced, suppressed participants. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002623-11-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002623-11-FR</a>	A1 Falsche Population
153.	EUCTR2020-002623-11-GB	CARLA vs. Biktarvy in treatment-experienced, suppressed participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002623-11-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002623-11-GB</a>	A1 Falsche Population
154.	EUCTR2020-003071-18-FR	Dose Ranging, Switch Study of ISL and MK-8507 Once-Weekly. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003071-18-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003071-18-FR</a>	A1 Falsche Population
155.	EUCTR2020-003686-18-ES	DTG/3TC vs. BIC/FTC/TAF maintenance therapy in people living with HIV: an open-label randomized clinical trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003686-18-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003686-18-ES</a>	A1 Falsche Population
156.	EUCTR2021-000436-62-Outside-EU/EEA	This study will evaluate the relative bioavailability of the B/F/TAF tablet for oral suspension formulation compared to the adult-strength B/F/TAF tablet and will inform on appropriateness of this formulation for future clinical studies in children with HIV. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000436-62-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000436-62-Outside-EU/EEA</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
157.	EUCTR2021-001073-23-Outside-EU/EEA	The purpose of this study is to evaluate the steady state pharmacokinetics and confirm the dose of BIC/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) 50/200/25 mg fixed dose combination (FDC) in HIV-1 infected, virologically suppressed pregnant women in their second and third trimesters. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001073-23-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001073-23-Outside-EU/EEA</a>	A5 Keine RCT
158.	EUCTR2021-005546-15-ES	Simplified model using a mobile unit and a s test & treat approach among excluded population. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005546-15-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005546-15-ES</a>	A1 Falsche Population
159.	EUCTR2021-005927-19-ES	Clinical trial designed to evaluate the safety and convenience of switching from Dolutegravir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide in people with HIV, good control and neuropsychiatric vulnerabilities: MIND study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005927-19-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005927-19-ES</a>	A1 Falsche Population
160.	EUCTR2022-000358-26-ES	Safety, tolerability, and efficacy of a dose reduction strategy based on bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed HIV-infected adults. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000358-26-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000358-26-ES</a>	A1 Falsche Population
161.	ISRCTN17508886	A study looking at the effects of switching anti-HIV therapy in people with HIV who have difficulty sleeping. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17508886">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17508886</a>	A1 Falsche Population
162.	ISRCTN42856592	Investigating if switching HIV patients from stable combined antiretroviral therapy to Delstrigo has fewer unwanted side effects e.g. weight gain, while being just as effective at maintaining an undetectable HIV viral load. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN42856592">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN42856592</a>	A1 Falsche Population
163.	ISRCTN44453201	Will HIV-positive individuals who have drug resistance and have suppressed amount of virus in the blood on protease inhibitor regimen still remain suppressed if switched to a regimen containing bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide?. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN44453201">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN44453201</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
164.	JPRN-UMIN000041113	Safety analysis of anti-retroviral drug: Biktarvy for Japanese elderly patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041113">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041113</a>	A5 Keine RCT
165.	JPRN-UMIN000048446	The impact of switching to two-drug antiretroviral therapy on body weight and metabolic profiles: A randomized, open-label, two-parallel-group, multicenter trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000048446">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000048446</a>	A1 Falsche Population
166.	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082</a>	A5 Keine RCT
167.	NCT02275065	Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275065">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275065</a>	A1 Falsche Population
168.	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694</a>	A1 Falsche Population
169.	NCT02400307	Pharmacokinetics of Bictegravir in Adults With Normal and Impaired Renal Function. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400307">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400307</a>	A1 Falsche Population
170.	NCT02600819	Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Adults on Chronic Hemodialysis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600819">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600819</a>	A5 Keine RCT
171.	NCT02603107	Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603107">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603107</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
172.	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603120">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603120</a>	A1 Falsche Population
173.	NCT02607930	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607930">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607930</a>	A1 Falsche Population
174.	NCT02607956	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607956">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607956</a>	A1 Falsche Population
175.	NCT02652624	Safety and Efficacy of Switching to a FDC of B/F/TAF From E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FTC/TDF in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652624">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652624</a>	A1 Falsche Population
176.	NCT02881320	B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Adolescents and Children. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02881320">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02881320</a>	A5 Keine RCT
177.	NCT03110380	Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110380">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110380</a>	A1 Falsche Population
178.	NCT03348163	(mo)BETTA Trial in Transwomen for Optimization of ART. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03348163">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03348163</a>	A1 Falsche Population
179.	NCT03405935	Study to Evaluate Switching From an E/C/F/TAF Fixed-Dose Combination (FDC) Regimen or a TDF Containing Regimen to B/F/TAF FDC in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Participants Aged = 65 Years. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405935">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405935</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
180.	NCT03499483	Biktarvy for Non-Occupational Post-Exposure Prophylaxis (nPEP). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03499483">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03499483</a>	A5 Keine RCT
181.	NCT03502005	Efficacy, Safety & Tolerability of Switching EFV/TDF/FTC to BIC/FTC/TAF in Virologically Suppressed Adults With HIV-1. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502005">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502005</a>	A5 Keine RCT
182.	NCT03532425	B/F/TAF vs Atripla Double-Blind Switch Study in HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532425">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532425</a>	A1 Falsche Population
183.	NCT03547908	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naive, HIV-1 and Hepatitis B Co-Infected Adults. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03547908">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03547908</a>	A1 Falsche Population
184.	NCT03549312	Switch to Genvoya Followed by HCV Therapy With Epclusa Followed by Simplification of HIV Therapy With Biktarvy in Patients With HIV-HCV Co-Infected Subjects on Opioid Substitution Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549312">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549312</a>	A1 Falsche Population
185.	NCT03580668	Effectiveness, Safety, Adherence, and Health-related Quality of Life in HIV-1 Infected Adults Receiving Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580668">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580668</a>	A5 Keine RCT
186.	NCT03631732	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631732">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631732</a>	A1 Falsche Population
187.	NCT03656783	Effects of Biktarvy on CFR in Stable HIV Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656783">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656783</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
188.	NCT03711253	Empiric Treatment for Acute HIV in the ED. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03711253">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03711253</a>	A1 Falsche Population
189.	NCT03739866	Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Lenacapavir Administered Subcutaneously in Human Immunodeficiency Virus (HIV) -1 Infected Adults. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739866">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739866</a>	A1 Falsche Population
190.	NCT03789968	The Incidence and Severity of Drug Interactions Before and After Switching Antiretroviral Therapy to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Treatment Experienced Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03789968">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03789968</a>	A5 Keine RCT
191.	NCT03797014	B/F/TAF Switch Study for HIV-HBV Coinfection. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797014">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797014</a>	A5 Keine RCT
192.	NCT03798119	TAF Switch in F3/4 CHB pt With Partial Response to NUC (ESTAB-AFPVR). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03798119">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03798119</a>	A5 Keine RCT
193.	NCT03858478	Initiation of First-line Antiretroviral Treatment With TENOFOVIR ALAFENAMIDE - EMTRICITABINE - BICTEGRAVIR at the First Clinical Contact in France: Trial IMEA 055 - FAST. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03858478">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03858478</a>	A5 Keine RCT
194.	NCT03916328	BONE: STAR (Switching to TAF Based Anti-Retroviral Therapy) Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03916328">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03916328</a>	A1 Falsche Population
195.	NCT03960645	Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy of B/F/TAF in HIV-1 Infected, Virologically Suppressed, Pregnant Women in Their Second and Third Trimesters. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03960645">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03960645</a>	A1 Falsche Population
196.	NCT03964584	Evaluation of the Neurological and Psychiatric Adverse Events of Dolutegravir and Bictegravir in Real Life. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03964584">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03964584</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
197.	NCT03998176	Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Patients With Active Illicit Substance use. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03998176">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03998176</a>	A5 Keine RCT
198.	NCT04009057	Effectiveness, Safety, Adherence, and Health-related Quality of Life in HIV-1 Infected Adults Receiving Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04009057">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04009057</a>	A5 Keine RCT
199.	NCT04039217	ART Persistence in Different Body Compartments in HIV Negative MSM. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04039217">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04039217</a>	A1 Falsche Population
200.	NCT04040075	Testing the Safety and Efficacy of Commercial Drug Biktarvy in Subjects Known to Have the 184 Resistance Mutation to a Component in Biktarvy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04040075">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04040075</a>	A5 Keine RCT
201.	NCT04054089	Evaluating Inflammatory and Immunological Changes of HIV-positive Patients Switching to DTG Dual Regimen Compared to Those Switching to a Triple Drugs Regimen (B/F/TAF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04054089">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04054089</a>	A1 Falsche Population
202.	NCT04132674	Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Marginalized Populations Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04132674">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04132674</a>	A5 Keine RCT
203.	NCT04143594	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenacapavir in Combination With Other Antiretroviral Agents in People Living With HIV. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04143594">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04143594</a>	A1 Falsche Population
204.	NCT04155554	Neurological Monitoring in Patients Switching From Dolutegravir Based Regimen to Bictegravir Based Regimen. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04155554">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04155554</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
205.	NCT04222283	Switch to TAF+FTC+BIC in HIV-1-infected Patients Over 65 Years Old at Risk of Poly medication. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04222283">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04222283</a>	A5 Keine RCT
206.	NCT04223791	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). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04223791">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04223791</a>	A1 Falsche Population
207.	NCT04233879	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). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04233879">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04233879</a>	A1 Falsche Population
208.	NCT04244448	Bioequivalence of Solid/Crushed/Dissolved Forms of Biktarvy®. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244448">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244448</a>	A1 Falsche Population
209.	NCT04249037	Rapid Start vs. Standard Start Antiretroviral Therapy (ART) in HIV. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04249037">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04249037</a>	A1 Falsche Population
210.	NCT04296695	Biktarvy in Treatment-Naïve Late Presenters With HIV-1 Infection. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04296695">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04296695</a>	A1 Falsche Population
211.	NCT04311957	Continuation of Protease-Inhibitor Based Second-Line Therapy vs. Switch to B/F/TAF in Virologically Suppressed Adults. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04311957">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04311957</a>	A1 Falsche Population
212.	NCT04416906	A Test and Treat Strategy in New HIV Diagnosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04416906">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04416906</a>	A1 Falsche Population
213.	NCT04483674	Bictegravir/FTC/TAF for the Treatment of Primary HIV Infection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04483674">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04483674</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
214.	NCT04518228	Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs During Pregnancy and Postpartum. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04518228">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04518228</a>	A5 Keine RCT
215.	NCT04519970	Clinical Opportunities and Management to Exploit Biktarvy as Asynchronous Connection Key (COMEBACK). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04519970">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04519970</a>	A1 Falsche Population
216.	NCT04530630	Switch to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide After Renal Transplant. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04530630">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04530630</a>	A5 Keine RCT
217.	NCT04538040	Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenide Plus Doravirine. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04538040">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04538040</a>	A5 Keine RCT
218.	NCT04542070	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Cabotegravir (CAB) Long Acting (LA) Plus (+) Rilpivirine (RPV) LA Versus BIKTARVY® (BIK) in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04542070">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04542070</a>	A1 Falsche Population
219.	NCT04551573	A Study of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between Bictegravir, Tenofovir Alafenamide and Rifapentine in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04551573">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04551573</a>	A1 Falsche Population
220.	NCT04564547	Dose Ranging, Switch Study of Islatravir (ISL) and MK-8507 Once-Weekly in Virologically-Suppressed Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) [MK-8591-013]. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04564547">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04564547</a>	A1 Falsche Population
221.	NCT04585737	Efficacy of Switching to DTG/3TC in Virologically-suppressed Adults Currently on B/F/TAF. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585737">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585737</a>	A1 Falsche Population
222.	NCT04600687	B/F/TAF Ease of Swallowability Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04600687">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04600687</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
223.	NCT04650269	Implementation of Onsite, Rapid ART Initiation Among People Who Inject Drugs Living With HIV at Syringe Services Program. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04650269">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04650269</a>	A1 Falsche Population
224.	NCT04653194	Efficacy of BIC/F/TAF Versus Standard of Care in the Treatment of New HIV Infection Diagnoses in the Context of 'Test and Treat'. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04653194">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04653194</a>	A1 Falsche Population
225.	NCT04712058	Same-day Antiretroviral Therapy With BIC/F/TAF. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04712058">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04712058</a>	A5 Keine RCT
226.	NCT04734652	INSTI's For The Management of HIV-associated TB. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04734652">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04734652</a>	A1 Falsche Population
227.	NCT04805944	Gut Microbiota, PGx and INSTIs Response. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04805944">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04805944</a>	A1 Falsche Population
228.	NCT04826562	Switch to DOVATO in Patients Suppressed on Biktarvy (SOUND). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04826562">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04826562</a>	A1 Falsche Population
229.	NCT04853524	A Study of JNJ-56136379 in Healthy Participants. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04853524">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04853524</a>	A1 Falsche Population
230.	NCT04860505	Combo-PEP: Multipurpose Prevention of Post-Exposure Prophylaxis Regimens. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04860505">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04860505</a>	A1 Falsche Population
231.	NCT04897243	Antiretroviral Speed Access Program. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04897243">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04897243</a>	A1 Falsche Population
232.	NCT04944654	Efficacy, Tolerability and Acceptability of Biktarvy by TPLWH. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04944654">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04944654</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
233.	NCT04993872	Pharmacokinetics of Calcineurin & mTOR Inhibitors in HIV-1 Infected Kidney Transplant Recipients After Switch to BIC/FTC/TAF. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04993872">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04993872</a>	A1 Falsche Population
234.	NCT05052996	Study Evaluating the Safety and Efficacy of Islatravir in Combination With Lenacapavir in Virologically Suppressed People With HIV. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05052996">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05052996</a>	A1 Falsche Population
235.	NCT05064020	Bictegravir in the Elderly Living With HIV (BICEP). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05064020">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05064020</a>	A1 Falsche Population
236.	NCT05122754	Switching From TDF-based Antiretroviral Therapy Regimens to B/F/TAF in Virally Suppressed Adults With HIV-1 Infection. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05122754">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05122754</a>	A1 Falsche Population
237.	NCT05147740	Switching to a Fixed Dose Combination of Biktarvy in Treatment Experienced People With HIV Who Are Currently Virologically Suppressed and at Least 65 Years of Age. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05147740">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05147740</a>	A1 Falsche Population
238.	NCT05222945	A Study to Determine the Cartography of Virologic Reservoir Related to Antiretroviral Concentrations in HIV-1 Chronic Patients Treated by a First Line Treatment Containing bictégravir, Emtricitabine and ténofovir alafénamide. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05222945">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05222945</a>	A1 Falsche Population
239.	NCT05243602	BFTAF Elderly Switch Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05243602">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05243602</a>	A1 Falsche Population
240.	NCT05405751	Simplified Model of Linkage and Retention to Care, Using a Mobile Unit and a Same-day Test and Treat Approach Among Excluded Population. (SIMPLIFIED). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05405751">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05405751</a>	A1 Falsche Population
241.	NCT05457530	Doravirine and Weight Gain in Antiretroviral Naive. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05457530">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05457530</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
242.	NCT05463783	microRNAs in HIV and Obesity. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05463783">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05463783</a>	A1 Falsche Population
243.	NCT05502341	Study to Compare Bictegravir/Lenacapavir Versus Current Therapy in People With HIV-1 Who Are Successfully Treated With a Complicated Regimen. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05502341">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05502341</a>	A1 Falsche Population
244.	NCT05526118	Advanced HIV: Outcomes for Rapid ART. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05526118">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05526118</a>	A1 Falsche Population
245.	NCT05549180	Phase IV, a Clinical Trial to Assess Safety and Convenience of the Change From DTG/3TC to BIC/FTC/TAF in People With HIV, Good Virological Control and Neuropsychiatric Vulnerabilities. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05549180">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05549180</a>	A1 Falsche Population
246.	PACTR202104807460491	BFATF Elderly Switch Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR202104807460491">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR202104807460491</a>	A1 Falsche Population

Tabelle 4-52 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – antiretroviral vorbehandelte Jugendliche und Kinder ( $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg)

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-5
Clinicaltrials.gov	88	88 (Laufende Nr. 1-88)	0
EU-CTR	39	39 (Laufende Nr. 89-127)	0
WHO-ICTRP	119	119 (Laufende Nr. 128-246)	0
Summe	$\Sigma=246$	$\Sigma=246$	$\Sigma=0$

Tabelle 4-53 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – antiretroviral vorbehandelte Jugendliche und Kinder ( $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg)

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
1.	NCT02275065	Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Participants. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275065</a>	A1 Falsche Population
2.	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694</a>	A1 Falsche Population
3.	NCT02400307	Pharmacokinetics of Bictegravir in Adults With Normal and Impaired Renal Function. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400307">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400307</a>	A5 Keine RCT
4.	NCT02600819	Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Adults on Chronic Hemodialysis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600819</a>	A5 Keine RCT
5.	NCT02603107	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603107">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603107</a>	A1 Falsche Population
6.	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120</a>	A1 Falsche Population
7.	NCT02607930	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930</a>	A1 Falsche Population
8.	NCT02607956	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
9.	NCT02652624	Safety and Efficacy of Switching to a FDC of B/F/TAF From E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FTC/TDF in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652624</a>	A1 Falsche Population
10.	NCT02800655	Digital Health Feedback System for Longitudinal Measurement of Medication Adherence During Anti-Retroviral (ARV)Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800655</a>	A1 Falsche Population
11.	NCT02859558	Early ART to Limit Infection and Establishment of Reservoir. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859558">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859558</a>	A1 Falsche Population
12.	NCT02881320	B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Adolescents and Children. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02881320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02881320</a>	A5 Keine RCT
13.	NCT03110380	Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110380">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110380</a>	A1 Falsche Population
14.	NCT03259698	Optimizing the Delivery of HIV nPEP. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259698</a>	A1 Falsche Population
15.	NCT03348163	(mo)BETTA Trial in Transwomen for Optimization of ART. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348163</a>	A1 Falsche Population
16.	NCT03405935	Study to Evaluate Switching From an E/C/F/TAF Fixed-Dose Combination (FDC) Regimen or a TDF Containing Regimen to B/F/TAF FDC in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Participants Aged $\geq$ 65 Years. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405935</a>	A5 Keine RCT
17.	NCT03472326	Study to Evaluate the Efficacy of GS-9131 Functional Monotherapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1-Infected Adults Failing a Nucleos(t)Ide Reverse Transcriptase Inhibitor-Containing Regimen With Nucleos(t)Ide Reverse Transcriptase Inhibitor Resistant Virus. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472326</a>	A1 Falsche Population
18.	NCT03499483	Biktarvy for Non-Occupational Post-Exposure Prophylaxis (nPEP). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499483</a>	A5 Keine RCT
19.	NCT03502005	Efficacy, Safety & Tolerability of Switching EFV/TDF/FTC to BIC/FTC/TAF in Virologically Suppressed Adults With HIV-1. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502005</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
20.	NCT03532425	B/F/TAF vs Atripla Double-Blind Switch Study in HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532425">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532425</a>	A1 Falsche Population
21.	NCT03547908	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naive, HIV-1 and Hepatitis B Co-Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547908</a>	A1 Falsche Population
22.	NCT03549312	Switch to Genvoya Followed by HCV Therapy With Eplusa Followed by Simplification of HIV Therapy With Biktarvy in Patients With HIV-HCV Co-Infected Subjects on Opioid Substitution Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549312</a>	A1 Falsche Population
23.	NCT03580668	Effectiveness, Safety, Adherence, and Health-related Quality of Life in HIV-1 Infected Adults Receiving Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580668">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580668</a>	A5 Keine RCT
24.	NCT03631732	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. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631732</a>	A1 Falsche Population
25.	NCT03656783	Effects of Biktarvy on CFR in Stable HIV Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656783</a>	A5 Keine RCT
26.	NCT03696160	The Late Presenter Treatment Optimisation Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696160">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696160</a>	A1 Falsche Population
27.	NCT03711253	Empiric Treatment for Acute HIV in the ED. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711253">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711253</a>	A5 Keine RCT
28.	NCT03739866	Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Lenacapavir Administered Subcutaneously in Human Immunodeficiency Virus (HIV) -1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739866">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739866</a>	A1 Falsche Population
29.	NCT03789968	The Incidence and Severity of Drug Interactions Before and After Switching Antiretroviral Therapy to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Treatment Experienced Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03789968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03789968</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
30.	NCT03797014	B/F/TAF Switch Study for HIV-HBV Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797014</a>	A5 Keine RCT
31.	NCT03858478	Initiation of First-line Antiretroviral Treatment With TENOFOVIR ALAFENAMIDE - EMTRICITABINE - BICTEGRAVIR at the First Clinical Contact in France: Trial IMEA 055 - FAST. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03858478">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03858478</a>	A5 Keine RCT
32.	NCT03964584	Evaluation of the Neurological and Psychiatric Adverse Events of Dolutegravir and Bictegravir in Real Life. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964584">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964584</a>	A5 Keine RCT
33.	NCT03986697	How Does Antiretroviral Therapy Affect Coronary Atherosclerosis: A Serial CT Study. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03986697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03986697</a>	A1 Falsche Population
34.	NCT03998176	Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Patients With Active Illicit Substance use. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03998176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03998176</a>	A5 Keine RCT
35.	NCT04009057	Effectiveness, Safety, Adherence, and Health-related Quality of Life in HIV-1 Infected Adults Receiving Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04009057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04009057</a>	A5 Keine RCT
36.	NCT04039217	Antiretroviral Therapy (ART) Persistence in Different Body Compartments in HIV Negative MSM. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04039217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04039217</a>	A5 Keine RCT
37.	NCT04040075	Testing the Safety and Efficacy of Commercial Drug Biktarvy in Subjects Known to Have the 184 Resistance Mutation to a Component in Biktarvy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04040075">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04040075</a>	A5 Keine RCT
38.	NCT04051970	Reducing Antiretroviral Treatments. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04051970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04051970</a>	A1 Falsche Population
39.	NCT04054089	Evaluating Inflammatory and Immunological Changes of HIV-positive Patients Switching to DTG Dual Regimen Compared to Those Switching to a Triple Drugs Regimen (B/F/TAF). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04054089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04054089</a>	A1 Falsche Population
40.	NCT04132674	Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Marginalized Populations Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04132674">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04132674</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
41.	NCT04143594	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenacapavir in Combination With Other Antiretroviral Agents in People Living With HIV. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143594</a>	A1 Falsche Population
42.	NCT04155554	Neurological Monitoring in Patients Switching From Dolutegravir Based Regimen to Bictegravir Based Regimen. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155554</a>	A1 Falsche Population
43.	NCT04222283	Switch to TAF+FTC+BIC in HIV-1-infected Patients Over 65 Years Old at Risk of Polypharmacy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222283</a>	A5 Keine RCT
44.	NCT04223791	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). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223791</a>	A1 Falsche Population
45.	NCT04233879	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). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04233879">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04233879</a>	A1 Falsche Population
46.	NCT04249037	Rapid Start vs. Standard Start Antiretroviral Therapy (ART) in HIV. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249037</a>	A1 Falsche Population
47.	NCT04296695	Biktarvy in Treatment-Naïve Late Presenters With HIV-1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04296695">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04296695</a>	A1 Falsche Population
48.	NCT04311957	Continuation of Protease-Inhibitor Based Second-Line Therapy vs. Switch to B/F/TAF in Virologically Suppressed Adults. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311957">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311957</a>	A1 Falsche Population
49.	NCT04416906	A Test and Treat Strategy in New HIV Diagnosis.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04416906">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04416906</a>	A5 Keine RCT
50.	NCT04442737	A Study of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Evaluated as a Fixed Dose Combination Regimen in Participants Switching From an Integrase Inhibitor Who Have Experienced Rapid Weight Gain. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04442737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04442737</a>	A1 Falsche Population
51.	NCT04483674	Bictegravir/FTC/TAF for the Treatment of Primary HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483674">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483674</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
52.	NCT04518228	Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs During Pregnancy and Postpartum. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518228</a>	A5 Keine RCT
53.	NCT04519970	Clinical Opportunities and Management to Exploit Biktarvy as Asynchronous Connection Key (COMEBACK). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04519970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04519970</a>	A5 Keine RCT
54.	NCT04530630	Switch to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide After Renal Transplant. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530630</a>	A5 Keine RCT
55.	NCT04538040	Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenide Plus Doravirine. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04538040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04538040</a>	A5 Keine RCT
56.	NCT04542070	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Cabotegravir (CAB) Long Acting (LA) Plus (+) Rilpivirine (RPV) LA Versus BIKTARVY® (BIK) in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04542070">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04542070</a>	A1 Falsche Population
57.	NCT04551573	A Study of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between Bictegravir, Tenofovir Alafenamide and Rifapentine in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04551573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04551573</a>	A1 Falsche Population
58.	NCT04553081	2DR Versus 3DR in a Prospective Randomized Controlled Switch Trial. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553081">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553081</a>	A1 Falsche Population
59.	NCT04564547	Dose Ranging, Switch Study of Islatravir (ISL) and MK-8507 Once-Weekly in Virologically-Suppressed Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) [MK-8591-013]. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04564547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04564547</a>	A1 Falsche Population
60.	NCT04585737	Efficacy of Switching to DTG/3TC in Virologically-suppressed Adults Currently on B/F/TAF. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585737</a>	A1 Falsche Population
61.	NCT04600687	B/F/TAF Ease of Swallowability Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04600687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04600687</a>	A1 Falsche Population
62.	NCT04650269	Implementation of Onsite, Rapid ART Initiation Among People Who Inject Drugs Living With HIV at Syringe Services Program. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04650269">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04650269</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
63.	NCT04653194	Efficacy of BIC/F/TAF Versus Standard of Care in the Treatment of New HIV Infection Diagnoses in the Context of 'Test and Treat'. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04653194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04653194</a>	A1 Falsche Population
64.	NCT04712058	Same-day Antiretroviral Therapy With BIC/F/TAF. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712058</a>	A5 Keine RCT
65.	NCT04734652	INSTI's For The Management of HIV-associated TB. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04734652">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04734652</a>	A1 Falsche Population
66.	NCT04805944	Gut Microbiota, PGx and INSTIs Response. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04805944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04805944</a>	A5 Keine RCT
67.	NCT04826562	Switch to DOVATO in Patients Suppressed on Biktarvy (SOUND). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04826562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04826562</a>	A5 Keine RCT
68.	NCT04860505	Combo-PEP: Multipurpose Prevention of Post-Exposure Prophylaxis Regimens. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04860505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04860505</a>	A5 Keine RCT
69.	NCT04884139	DTG/3TC vs. BIC/FTC/TAF Maintenance Therapy in People Living With HIV:. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04884139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04884139</a>	A1 Falsche Population
70.	NCT04897243	Antiretroviral Speed Access Program. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04897243">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04897243</a>	A5 Keine RCT
71.	NCT04944654	Efficacy, Tolerability and Acceptability of Biktarvy by TPLWH. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04944654">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04944654</a>	A5 Keine RCT
72.	NCT04950530	The Effect of Biktarvy (B/F/TAF) on Whole-body Insulin Sensitivity, Lipid and Endocrine Profile in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04950530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04950530</a>	A1 Falsche Population
73.	NCT04993872	Pharmacokinetics of Calcineurin & mTOR Inhibitors in HIV-1 Infected Kidney Transplant Recipients After Switch to BIC/FTC/TAF. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04993872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04993872</a>	A5 Keine RCT
74.	NCT05052996	Study Evaluating the Safety and Efficacy of Islatravir in Combination With Lenacapavir in Virologically Suppressed People With HIV. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05052996">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05052996</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
75.	NCT05064020	Bictegravir in the Elderly Living With HIV (BICEP). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064020">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064020</a>	A5 Keine RCT
76.	NCT05122754	Switching From TDF-based Antiretroviral Therapy Regimens to B/F/TAF in Virally Suppressed Adults With HIV-1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05122754">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05122754</a>	A1 Falsche Population
77.	NCT05147740	Study to Assess Switching to B/F/TAF in Treatment Experienced People With HIV Who Are at Least 65 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05147740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05147740</a>	A5 Keine RCT
78.	NCT05222945	A Study to Determine the Cartography of Virologic Reservoir Related to Antiretroviral Concentrations in HIV-1 Chronic Patients Treated by a First Line Treatment Containing bictégravir, Emtricitabine and ténofovir alafénamide. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05222945">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05222945</a>	A1 Falsche Population
79.	NCT05243602	BFTAF Elderly Switch Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05243602">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05243602</a>	A1 Falsche Population
80.	NCT05289986	The Effect on Lipid Profile of Switching to Delstrigo in HIV Positive Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05289986">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05289986</a>	A1 Falsche Population
81.	NCT05405751	Simplified Model of Linkage and Retention to Care, Using a Mobile Unit and a Same-day Test and Treat Approach Among Excluded Population. (SIMPLIFIED). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05405751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05405751</a>	A1 Falsche Population
82.	NCT05457530	Doravirine and Weight Gain in Antiretroviral Naive. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05457530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05457530</a>	A1 Falsche Population
83.	NCT05463783	microRNAs in HIV and Obesity. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05463783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05463783</a>	A1 Falsche Population
84.	NCT05502341	Study to Compare Bictegravir/Lenacapavir Versus Current Therapy in People With HIV-1 Who Are Successfully Treated With a Complicated Regimen. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05502341">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05502341</a>	A1 Falsche Population
85.	NCT05526118	Advanced HIV: Outcomes for Rapid ART. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05526118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05526118</a>	A1 Falsche Population
86.	NCT05549180	Phase IV, a Clinical Trial to Assess Safety and Convenience of the Change From DTG/3TC to BIC/FTC/TAF in People With HIV, Good Virological Control and Neuropsychiatric Vulnerabilities. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05549180">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05549180</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
87.	NCT05585307	Study of Novel Antiretrovirals in Participants With HIV-1. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05585307">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05585307</a>	A1 Falsche Population
88.	NCT05592613	Next Generation Ingestible Sensors for Medication Adherence Measurement. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05592613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05592613</a>	A1 Falsche Population
<b>EU-CTR</b>			
89.	2008-006158-16	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANTiretroviral agents in HIV-infected pregnant women (PANNA). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16</a>	A5 Keine RCT
90.	2015-003988-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infec [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10</a>	A1 Falsche Population
91.	2015-004011-20	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/ [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004011-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004011-20</a>	A1 Falsche Population
92.	2015-004024-54	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretrovira [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54</a>	A1 Falsche Population
93.	2015-004025-14	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of G [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14</a>	A1 Falsche Population
94.	2016-002345-39	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infect [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002345-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002345-39</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
95.	2017-000308-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and Either Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide or Emtricitabine/Tenofovir D [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000308-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000308-17</a>	A1 Falsche Population
96.	2017-003428-61	A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate Switching from an Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed-Dose Combination Regimen or a Tenofovir Disoproxil Fumarate [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003428-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003428-61</a>	A1 Falsche Population
97.	2017-005033-22	In patients taking Protease Inhibitors does switching to a Bictegravir, Tenofovir Alafenamide and Emtricitabine combination, reduce cardiovascular risk: An open-label, randomised, serial CT pilot s [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005033-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005033-22</a>	A1 Falsche Population
98.	2018-000302-39	Bictegravir concentrations and antiviral activity in cerebrospinal fluid in HIV-1 Infected individuals. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000302-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000302-39</a>	A1 Falsche Population
99.	2018-000926-79	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000926-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000926-79</a>	A1 Falsche Population
100.	2018-002310-12	Bictegravir concentrations and antiviral activity in genital fluids and rectal compartment in HIV-1 infected individuals (“BIGER Study”).. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002310-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002310-12</a>	A1 Falsche Population
101.	2018-003481-13	An Open-Label, Multi-Centre, Randomised Study to Investigate Integrase Inhibitor Versus Boosted Protease Inhibitor Antiretroviral Therapy for Patients with Advanced HIV Disease. The Late Presenter [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003481-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003481-13</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
102.	2018-003880-79	Efficacy and safety of the switch from Efavirenz / emtricitabine / tenofovir difumarate taken once daily or alternate days to Bictegravir / emtricitabine / tenofovir alafenamide in HIV + virologica [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003880-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003880-79</a>	A1 Falsche Population
103.	2018-004499-36	Study to assess bone health with bone mineral density, bone microarchitecture and bone tissue quality after switching from a TDF regimen to Bictegravir-TAF-FTC. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004499-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004499-36</a>	A1 Falsche Population
104.	2018-004732-30	A Phase IV, Randomised, Open-Label Pilot Study to Evaluate Switching from Protease-Inhibitor based regimen to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen in Integrase Inhi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004732-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004732-30</a>	A1 Falsche Population
105.	2018-004885-32	THE EFFECTS OF SWITCHING FROM DOLUTEGRAVIR/LAMIVUDINE/ABACAVIR (D/L/A) TO BICTEGRAVIR/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ALAFENAMIDE (B/F/TAF) IN PATIENTS WITH SUPPRESSED VIRAL LOAD ON NEUROPSYCHIATRIC SIDE E [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004885-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004885-32</a>	A1 Falsche Population
106.	2019-000199-41	A phase IV, multicenter, open and randomized study to evaluate the impact of the change of antiretroviral treatment from dual therapy to triple therapy on inflammation in patients with type 1 HIV i [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000199-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000199-41</a>	A1 Falsche Population
107.	2019-000586-20	A Phase 3 Randomized, Active-Controlled, Open-Label Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once-Daily in Participants With HIV-1 Virologically Suppressed on Antiretr [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000586-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000586-20</a>	A1 Falsche Population
108.	2019-000587-23	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 Bicte [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000587-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000587-23</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
109.	2019-000590-23	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000590-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000590-23</a>	A1 Falsche Population
110.	2019-000812-27	Initiation of first-line antiretroviral treatment with TENOFOVIR ALAFENAMIDE - EMTRICITABINE - BICTEGRAVIR at the first clinical contact in France: Trial IMEA 055 – FAST. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000812-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000812-27</a>	A1 Falsche Population
111.	2019-001961-34	ANRS 173 ALTAR A randomized, open-label, phase III trial comparing a dual nucleoside analogues strategy preceded by an induction period with an integrase inhibitor based triple therapy to an immedi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001961-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001961-34</a>	A1 Falsche Population
112.	2019-002843-81	Switch to Tenofovir Alafenamide (TAF), Emtricitabine (FTC), Bictegravir (BIC)(Biktarvy®) in HIV-1-infected patients over 65 years old at risk of polymedication. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002843-81">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002843-81</a>	A1 Falsche Population
113.	2019-003208-11	Efficacy of BIC/F/TAF versus standard of care in the treatment of new HIV infection diagnoses in the context of ,test and treat'. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003208-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003208-11</a>	A1 Falsche Population
114.	2019-003614-14	Feasibility, efficacy and safety of rapid (within 7 days from HIV diagnosis) antiretroviral initiation strategy based on bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in HIV-infected na [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003614-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003614-14</a>	A1 Falsche Population
115.	2019-004007-12	Brain connectivity and patient reported outcomes in people with HIV (PWH) with symptoms of insomnia switching integrase inhibitor-based ART; a randomised controlled study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004007-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004007-12</a>	A1 Falsche Population
116.	2019-004109-28	HIV-1 RNA decay in semen and rectum and changes in HIV reservoir in rectal tissue in ART-naïve HIV+ men treated with dolutegravir plus lamivudine compared to Bictegravir/FTC/TAF (“DOLLARS study”). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004109-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004109-28</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
117.	2019-004871-38	Phase IV, single-center, open study to assess the benefits of the start of immediate treatment without immunovirological data (“Same Day Treatment”) compared to conventional treatment with BIC / FT [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004871-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004871-38</a>	A1 Falsche Population
118.	2020-000685-42	Virological and immunological assessment in HIV positive participants on 2DR versus 3DR in a prospective randomized controlled switch trial.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000685-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000685-42</a>	A1 Falsche Population
119.	2020-001103-17	Gut microbiota, pharmacogenetics and Integrase Strand Transfer Inhibitors response. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001103-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001103-17</a>	A1 Falsche Population
120.	2020-002623-11	A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Active-controlled, Parallel-group, Non-inferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11</a>	A1 Falsche Population
121.	2020-003071-18	A Phase 2b, Randomized, Active-Controlled, Double-Blind, Dose-Ranging Clinical Study to Evaluate a Switch to Islatravir (ISL) and MK-8507 Once-Weekly in Adults with HIV-1 Virologically Suppressed o [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003071-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003071-18</a>	A1 Falsche Population
122.	2020-003686-18	DTG/3TC vs. BIC/FTC/TAF maintenance therapy in people living with HIV: an open-label randomized clinical trial. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003686-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003686-18</a>	A1 Falsche Population
123.	2021-000436-62	A Phase 1, Single-Dose, Cross-Over Study Evaluating the Relative Bioavailability and Food Effect of a Pediatric Tablet for Oral Suspension of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide and the [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000436-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000436-62</a>	A1 Falsche Population
124.	2021-001073-23	A Phase 1b, Open-label study to Evaluate the PK, Safety and Efficacy of B/F/TAF in HIV-1 infected, Virologically Suppressed, Pregnant Women in their Second and Third Trimesters. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001073-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001073-23</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
125.	2021-005546-15	Simplified model of linkage & retention to care, using a mobile unit and a same-day test & treat approach among excluded population. The SIMPLIFIED Study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005546-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005546-15</a>	A1 Falsche Population
126.	2021-005927-19	Phase IV, randomized, multicenter, double-blind clinical trial designed to evaluate the safety and convenience of switching from Dolutegravir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafe [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005927-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005927-19</a>	A1 Falsche Population
127.	2022-000358-26	Safety, tolerability, and efficacy of a dose reduction strategy based on bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed HIV-infected adults.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000358-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000358-26</a>	A1 Falsche Population
<b>WHO-ICTRP</b>			
128.	ChiCTR2000038711	Linking HIV Patients to Care and to Assessing the Feasibility and Acceptability of Rapid ART Initiation using BIC/FTC/TAF among HIV Positive Patients in China: A Randomized Control Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038711">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038711</a>	A1 Falsche Population
129.	ChiCTR2100042380	Post-Authorization Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Biktarvy in Patients with Human Immunodeficiency Virus-1(HIV-1) infection in China. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042380">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042380</a>	A1 Falsche Population
130.	ChiCTR2100048080	Safety and Tolerability of Biktarvy Following Potential Exposure to HIV-1. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048080">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048080</a>	A1 Falsche Population
131.	EUCTR2016-002345-39-Outside-EU/EEA	This study will test an experimental drug named GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) for the possible treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection in children and adolescents. The purpose of this study is to determine the concentration of GS-9883 in your child's body, and confirm the safety, tolerability and dose of GS-9883/F/TAF in HIV-1 infected adolescents (12 to < 18 years of age) and children (6 to <12 years of age). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002345-39-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002345-39-Outside-EU/EEA</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
132.	EUCTR2017-003428-61-BE	The study will test an experimental drug called B/F/TAF (bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide) fixed-dose combination (FDC) for the treatment of HIV-1 infection. The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of switching to B/F/TAF FDC in HIV-1 infected adults aged = 65 years who are virologically suppressed (HIV-1 RNA test <50 copies/mL) currently on elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide FDC or tenofovir disoproxil fumarate containing regimens. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003428-61-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003428-61-BE</a>	A1 Falsche Population
133.	EUCTR2017-003428-61-GB	The study will test an experimental drug called B/F/TAF (bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide) fixed-dose combination (FDC) for the treatment of HIV-1 infection. The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of switching to B/F/TAF FDC in HIV-1 infected adults aged = 65 years who are virologically suppressed (HIV-1 RNA test <50 copies/mL) currently on elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide FDC or tenofovir disoproxil fumarate containing regimens. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003428-61-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003428-61-GB</a>	A1 Falsche Population
134.	EUCTR2017-005033-22-GB	How does changing antiretroviral therapy effect the progression of coronary atherosclerosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005033-22-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005033-22-GB</a>	A1 Falsche Population
135.	EUCTR2018-000302-39-ES	Bictegravir concentrations and antiviral activity in cerebrospinal fluid in HIV-1 Infected individuals. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000302-39-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000302-39-ES</a>	A1 Falsche Population
136.	EUCTR2018-002310-12-ES	Bictegravir concentrations and antiviral activity in genital fluids and rectal compartment in HIV-1 infected individuals (“BIGER Study”). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002310-12-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002310-12-ES</a>	A1 Falsche Population
137.	EUCTR2018-003481-13-GB	An Open-Label, Multi-Centre, Randomised Study to Investigate Integrase Inhibitor Versus Boosted Protease Inhibitor Antiretroviral Therapy for Patients with Advanced HIV Disease - The Late Presenter Treatment Optimisation Study (LAPTOP)-. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003481-13-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003481-13-GB</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
138.	EUCTR2018-003880-79-IT	Switch from Efavirenz / emtricitabine / tenofovir difumarate taken once a day or alternate day to Bictegravir / emtricitabine / tenofovir alafenamide in HIV+ patients with suppressed viral load. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003880-79-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003880-79-IT</a>	A1 Falsche Population
139.	EUCTR2018-004499-36-ES	study to assess the changes in bone health after changing from a TDF based regimen to Bictegravir-Tenofovir Alafenamide-Emtricitabine based treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004499-36-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004499-36-ES</a>	A1 Falsche Population
140.	EUCTR2018-004732-30-GB	Will switching HIV-1-infected patients who have drug resistant HIV and stable on a regimen based on a protease inhibitor to another regimen based on the integrase inhibitor bictegravir be as equally effective?. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004732-30-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004732-30-GB</a>	A1 Falsche Population
141.	EUCTR2019-000199-41-ES	A study to evaluate the impact of the change of antiretroviral treatment from dual therapy to triple therapy on inflammation in HIV+ patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000199-41-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000199-41-ES</a>	A1 Falsche Population
142.	EUCTR2019-000586-20-ES	DOR/ISL Open-label Switch. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000586-20-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000586-20-ES</a>	A1 Falsche Population
143.	EUCTR2019-000587-23-FI	Clinical Study to evaluate a switch to Doravirine/Islatravir in Participants with HIV-1 Virologically Suppressed on treatment with Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000587-23-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000587-23-FI</a>	A1 Falsche Population
144.	EUCTR2019-000812-27-FR	Initiation of first-line antiretroviral treatment with TENOFOVIR ALAFENAMIDE - EMTRICITABINE - BICTEGRAVIR at the first clinical contact in France: Trial IMEA 055 – FAST. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000812-27-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000812-27-FR</a>	A1 Falsche Population
145.	EUCTR2019-001961-34-FR	ANRS 173 ALTAR (ALlégement du Traitement AntiRétroviral). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001961-34-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001961-34-FR</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
146.	EUCTR2019-002843-81-FR	Substitution current ARV therapy by BIKTARVY in hiv infected patients over 65 years old. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002843-81-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002843-81-FR</a>	A1 Falsche Population
147.	EUCTR2019-003208-11-GB	Efficacy of BIC/F/TAF versus standard of care in the treatment of new HIV infection diagnoses in the context of “test and treat”. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003208-11-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003208-11-GB</a>	A1 Falsche Population
148.	EUCTR2019-003614-14-IT	Rapid ART Initiation with B/F/TAF in HIV people presenting with advanced HIV disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003614-14-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003614-14-IT</a>	A1 Falsche Population
149.	EUCTR2019-004007-12-GB	BIC CNS Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004007-12-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004007-12-GB</a>	A1 Falsche Population
150.	EUCTR2019-004109-28-ES	HIV virus decrease in semen and rectum in patients HIV+ men, who starts treatment with dolutegravir plus lamivudine compared to Bictegravir/FTC/TAF. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004109-28-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004109-28-ES</a>	A1 Falsche Population
151.	EUCTR2019-004871-38-ES	Evaluation of the benefits of immediate versus conventional treatment with BIC / FTC / TAF in naive patients with type 1 HIV infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004871-38-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004871-38-ES</a>	A1 Falsche Population
152.	EUCTR2020-002623-11-FR	CARLA vs. Biktarvy in treatment-experienced, suppressed participants. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002623-11-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002623-11-FR</a>	A1 Falsche Population
153.	EUCTR2020-002623-11-GB	CARLA vs. Biktarvy in treatment-experienced, suppressed participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002623-11-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002623-11-GB</a>	A1 Falsche Population
154.	EUCTR2020-003071-18-FR	Dose Ranging, Switch Study of ISL and MK-8507 Once-Weekly. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003071-18-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003071-18-FR</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
155.	EUCTR2020-003686-18-ES	DTG/3TC vs. BIC/FTC/TAF maintenance therapy in people living with HIV: an open-label randomized clinical trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003686-18-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003686-18-ES</a>	A1 Falsche Population
156.	EUCTR2021-000436-62-Outside-EU/EEA	This study will evaluate the relative bioavailability of the B/F/TAF tablet for oral suspension formulation compared to the adult-strength B/F/TAF tablet and will inform on appropriateness of this formulation for future clinical studies in children with HIV. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000436-62-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000436-62-Outside-EU/EEA</a>	A5 Keine RCT
157.	EUCTR2021-001073-23-Outside-EU/EEA	The purpose of this study is to evaluate the steady state pharmacokinetics and confirm the dose of BIC/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) 50/200/25 mg fixed dose combination (FDC) in HIV-1 infected, virologically suppressed pregnant women in their second and third trimesters. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001073-23-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001073-23-Outside-EU/EEA</a>	A5 Keine RCT
158.	EUCTR2021-005546-15-ES	Simplified model using a mobile unit and a s test & treat approach among excluded population. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005546-15-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005546-15-ES</a>	A1 Falsche Population
159.	EUCTR2021-005927-19-ES	Clinical trial designed to evaluate the safety and convenience of switching from Dolutegravir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide in people with HIV, good control and neuropsychiatric vulnerabilities: MIND study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005927-19-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005927-19-ES</a>	A1 Falsche Population
160.	EUCTR2022-000358-26-ES	Safety, tolerability, and efficacy of a dose reduction strategy based on bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed HIV-infected adults. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000358-26-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000358-26-ES</a>	A1 Falsche Population
161.	ISRCTN17508886	A study looking at the effects of switching anti-HIV therapy in people with HIV who have difficulty sleeping. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17508886">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17508886</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
162.	ISRCTN42856592	Investigating if switching HIV patients from stable combined antiretroviral therapy to Delstrigo has fewer unwanted side effects e.g. weight gain, while being just as effective at maintaining an undetectable HIV viral load. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN42856592">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN42856592</a>	A1 Falsche Population
163.	ISRCTN44453201	Will HIV-positive individuals who have drug resistance and have suppressed amount of virus in the blood on protease inhibitor regimen still remain suppressed if switched to a regimen containing bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide?. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN44453201">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN44453201</a>	A1 Falsche Population
164.	JPRN-UMIN000041113	Safety analysis of anti-retroviral drug: Biktarvy for Japanese elderly patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041113">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041113</a>	A5 Keine RCT
165.	JPRN-UMIN000048446	The impact of switching to two-drug antiretroviral therapy on body weight and metabolic profiles: A randomized, open-label, two-parallel-group, multicenter trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000048446">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000048446</a>	A1 Falsche Population
166.	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082</a>	A5 Keine RCT
167.	NCT02275065	Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275065">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275065</a>	A1 Falsche Population
168.	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694</a>	A1 Falsche Population
169.	NCT02400307	Pharmacokinetics of Bictegravir in Adults With Normal and Impaired Renal Function. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400307">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400307</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
170.	NCT02600819	Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Adults on Chronic Hemodialysis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600819">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600819</a>	A5 Keine RCT
171.	NCT02603107	Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603107">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603107</a>	A1 Falsche Population
172.	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603120">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603120</a>	A1 Falsche Population
173.	NCT02607930	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607930">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607930</a>	A1 Falsche Population
174.	NCT02607956	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607956">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607956</a>	A1 Falsche Population
175.	NCT02652624	Safety and Efficacy of Switching to a FDC of B/F/TAF From E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FTC/TDF in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652624">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652624</a>	A1 Falsche Population
176.	NCT02881320	B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Adolescents and Children. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02881320">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02881320</a>	A5 Keine RCT
177.	NCT03110380	Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110380">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110380</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
178.	NCT03348163	(mo)BETTA Trial in Transwomen for Optimization of ART. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03348163">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03348163</a>	A1 Falsche Population
179.	NCT03405935	Study to Evaluate Switching From an E/C/F/TAF Fixed-Dose Combination (FDC) Regimen or a TDF Containing Regimen to B/F/TAF FDC in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Participants Aged = 65 Years. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405935">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405935</a>	A5 Keine RCT
180.	NCT03499483	Biktarvy for Non-Occupational Post-Exposure Prophylaxis (nPEP). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03499483">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03499483</a>	A5 Keine RCT
181.	NCT03502005	Efficacy, Safety & Tolerability of Switching EFV/TDF/FTC to BIC/FTC/TAF in Virologically Suppressed Adults With HIV-1. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502005">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502005</a>	A5 Keine RCT
182.	NCT03532425	B/F/TAF vs Atripla Double-Blind Switch Study in HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532425">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532425</a>	A1 Falsche Population
183.	NCT03547908	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naive, HIV-1 and Hepatitis B Co-Infected Adults. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03547908">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03547908</a>	A1 Falsche Population
184.	NCT03549312	Switch to Genvoya Followed by HCV Therapy With Epclusa Followed by Simplification of HIV Therapy With Biktarvy in Patients With HIV-HCV Co-Infected Subjects on Opioid Substitution Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549312">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549312</a>	A1 Falsche Population
185.	NCT03580668	Effectiveness, Safety, Adherence, and Health-related Quality of Life in HIV-1 Infected Adults Receiving Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580668">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580668</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
186.	NCT03631732	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631732">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631732</a>	A1 Falsche Population
187.	NCT03656783	Effects of Biktarvy on CFR in Stable HIV Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656783">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656783</a>	A5 Keine RCT
188.	NCT03711253	Empiric Treatment for Acute HIV in the ED. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03711253">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03711253</a>	A1 Falsche Population
189.	NCT03739866	Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Lenacapavir Administered Subcutaneously in Human Immunodeficiency Virus (HIV) -1 Infected Adults. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739866">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739866</a>	A1 Falsche Population
190.	NCT03789968	The Incidence and Severity of Drug Interactions Before and After Switching Antiretroviral Therapy to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Treatment Experienced Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03789968">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03789968</a>	A5 Keine RCT
191.	NCT03797014	B/F/TAF Switch Study for HIV-HBV Coinfection. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797014">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797014</a>	A5 Keine RCT
192.	NCT03798119	TAF Switch in F3/4 CHB pt With Partial Response to NUC (ESTAB-AFPVR). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03798119">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03798119</a>	A5 Keine RCT
193.	NCT03858478	Initiation of First-line Antiretroviral Treatment With TENOFOVIR ALAFENAMIDE - EMTRICITABINE - BICTEGRAVIR at the First Clinical Contact in France: Trial IMEA 055 - FAST. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03858478">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03858478</a>	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
194.	NCT03916328	BONE: STAR (Switching to TAF Based Anti-Retroviral Therapy) Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03916328">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03916328</a>	A1 Falsche Population
195.	NCT03960645	Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy of B/F/TAF in HIV-1 Infected, Virologically Suppressed, Pregnant Women in Their Second and Third Trimesters. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03960645">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03960645</a>	A1 Falsche Population
196.	NCT03964584	Evaluation of the Neurological and Psychiatric Adverse Events of Dolutegravir and Bictegravir in Real Life. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03964584">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03964584</a>	A1 Falsche Population
197.	NCT03998176	Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Patients With Active Illicit Substance use. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03998176">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03998176</a>	A5 Keine RCT
198.	NCT04009057	Effectiveness, Safety, Adherence, and Health-related Quality of Life in HIV-1 Infected Adults Receiving Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04009057">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04009057</a>	A5 Keine RCT
199.	NCT04039217	ART Persistence in Different Body Compartments in HIV Negative MSM. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04039217">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04039217</a>	A1 Falsche Population
200.	NCT04040075	Testing the Safety and Efficacy of Commercial Drug Biktarvy in Subjects Known to Have the 184 Resistance Mutation to a Component in Biktarvy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04040075">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04040075</a>	A5 Keine RCT
201.	NCT04054089	Evaluating Inflammatory and Immunological Changes of HIV-positive Patients Switching to DTG Dual Regimen Compared to Those Switching to a Triple Drugs Regimen (B/F/TAF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04054089">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04054089</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
202.	NCT04132674	Switching to a Fixed Dose Combination of Bicitgravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Marginalized Populations Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04132674">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04132674</a>	A5 Keine RCT
203.	NCT04143594	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenacapavir in Combination With Other Antiretroviral Agents in People Living With HIV. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04143594">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04143594</a>	A1 Falsche Population
204.	NCT04155554	Neurological Monitoring in Patients Switching From Dolutegravir Based Regimen to Bicitgravir Based Regimen. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04155554">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04155554</a>	A1 Falsche Population
205.	NCT04222283	Switch to TAF+FTC+BIC in HIV-1-infected Patients Over 65 Years Old at Risk of Polypharmacy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04222283">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04222283</a>	A5 Keine RCT
206.	NCT04223791	Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Participants Treated With Bicitgravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (BIC/FTC/TAF) (MK-8591A-018). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04223791">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04223791</a>	A1 Falsche Population
207.	NCT04233879	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). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04233879">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04233879</a>	A1 Falsche Population
208.	NCT04244448	Bioequivalence of Solid/Crushed/Dissolved Forms of Biktarvy®. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244448">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244448</a>	A1 Falsche Population
209.	NCT04249037	Rapid Start vs. Standard Start Antiretroviral Therapy (ART) in HIV. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04249037">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04249037</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
210.	NCT04296695	Biktarvy in Treatment-Naïve Late Presenters With HIV-1 Infection. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04296695">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04296695</a>	A1 Falsche Population
211.	NCT04311957	Continuation of Protease-Inhibitor Based Second-Line Therapy vs. Switch to B/F/TAF in Virologically Suppressed Adults. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04311957">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04311957</a>	A1 Falsche Population
212.	NCT04416906	A Test and Treat Strategy in New HIV Diagnosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04416906">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04416906</a>	A1 Falsche Population
213.	NCT04483674	Bictegravir/FTC/TAF for the Treatment of Primary HIV Infection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04483674">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04483674</a>	A5 Keine RCT
214.	NCT04518228	Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs During Pregnancy and Postpartum. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04518228">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04518228</a>	A5 Keine RCT
215.	NCT04519970	Clinical Opportunities and Management to Exploit Biktarvy as Asynchronous Connection Key (COMEBACK). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04519970">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04519970</a>	A1 Falsche Population
216.	NCT04530630	Switch to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide After Renal Transplant. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04530630">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04530630</a>	A5 Keine RCT
217.	NCT04538040	Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenide Plus Doravirine. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04538040">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04538040</a>	A5 Keine RCT
218.	NCT04542070	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Cabotegravir (CAB) Long Acting (LA) Plus (+) Rilpivirine (RPV) LA Versus BIKTARVY® (BIK) in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04542070">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04542070</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
219.	NCT04551573	A Study of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between Bictegravir, Tenofovir Alafenamide and Rifapentine in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04551573">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04551573</a>	A1 Falsche Population
220.	NCT04564547	Dose Ranging, Switch Study of Islatravir (ISL) and MK-8507 Once-Weekly in Virologically-Suppressed Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) [MK-8591-013]. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04564547">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04564547</a>	A1 Falsche Population
221.	NCT04585737	Efficacy of Switching to DTG/3TC in Virologically-suppressed Adults Currently on B/F/TAF. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585737">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585737</a>	A1 Falsche Population
222.	NCT04600687	B/F/TAF Ease of Swallowability Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04600687">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04600687</a>	A1 Falsche Population
223.	NCT04650269	Implementation of Onsite, Rapid ART Initiation Among People Who Inject Drugs Living With HIV at Syringe Services Program. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04650269">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04650269</a>	A1 Falsche Population
224.	NCT04653194	Efficacy of BIC/F/TAF Versus Standard of Care in the Treatment of New HIV Infection Diagnoses in the Context of 'Test and Treat'. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04653194">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04653194</a>	A1 Falsche Population
225.	NCT04712058	Same-day Antiretroviral Therapy With BIC/F/TAF. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04712058">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04712058</a>	A5 Keine RCT
226.	NCT04734652	INSTI's For The Management of HIV-associated TB. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04734652">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04734652</a>	A1 Falsche Population
227.	NCT04805944	Gut Microbiota, PGx and INSTIs Response. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04805944">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04805944</a>	A1 Falsche Population
228.	NCT04826562	Switch to DOVATO in Patients Suppressed on Biktarvy (SOUND). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04826562">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04826562</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
229.	NCT04853524	A Study of JNJ-56136379 in Healthy Participants. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04853524">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04853524</a>	A1 Falsche Population
230.	NCT04860505	Combo-PEP: Multipurpose Prevention of Post-Exposure Prophylaxis Regimens. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04860505">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04860505</a>	A1 Falsche Population
231.	NCT04897243	Antiretroviral Speed Access Program. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04897243">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04897243</a>	A1 Falsche Population
232.	NCT04944654	Efficacy, Tolerability and Acceptability of Biktarvy by TPLWH. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04944654">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04944654</a>	A1 Falsche Population
233.	NCT04993872	Pharmacokinetics of Calcineurin & mTOR Inhibitors in HIV-1 Infected Kidney Transplant Recipients After Switch to BIC/FTC/TAF. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04993872">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04993872</a>	A1 Falsche Population
234.	NCT05052996	Study Evaluating the Safety and Efficacy of Islatravir in Combination With Lenacapavir in Virologically Suppressed People With HIV. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05052996">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05052996</a>	A1 Falsche Population
235.	NCT05064020	Bictegravir in the Elderly Living With HIV (BICEP). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05064020">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05064020</a>	A1 Falsche Population
236.	NCT05122754	Switching From TDF-based Antiretroviral Therapy Regimens to B/F/TAF in Virally Suppressed Adults With HIV-1 Infection. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05122754">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05122754</a>	A1 Falsche Population
237.	NCT05147740	Switching to a Fixed Dose Combination of Biktarvy in Treatment Experienced People With HIV Who Are Currently Virologically Suppressed and at Least 65 Years of Age. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05147740">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05147740</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
238.	NCT05222945	A Study to Determine the Cartography of Virologic Reservoir Related to Antiretroviral Concentrations in HIV-1 Chronic Patients Treated by a First Line Treatment Containing bictégravir, Emtricitabine and ténofovir alafénamide. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05222945">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05222945</a>	A1 Falsche Population
239.	NCT05243602	BFTAF Elderly Switch Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05243602">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05243602</a>	A1 Falsche Population
240.	NCT05405751	Simplified Model of Linkage and Retention to Care, Using a Mobile Unit and a Same-day Test and Treat Approach Among Excluded Population. (SIMPLIFIED). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05405751">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05405751</a>	A1 Falsche Population
241.	NCT05457530	Doravirine and Weight Gain in Antiretroviral Naive. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05457530">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05457530</a>	A1 Falsche Population
242.	NCT05463783	microRNAs in HIV and Obesity. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05463783">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05463783</a>	A1 Falsche Population
243.	NCT05502341	Study to Compare Bictegravir/Lenacapavir Versus Current Therapy in People With HIV-1 Who Are Successfully Treated With a Complicated Regimen. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05502341">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05502341</a>	A1 Falsche Population
244.	NCT05526118	Advanced HIV: Outcomes for Rapid ART. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05526118">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05526118</a>	A1 Falsche Population
245.	NCT05549180	Phase IV, a Clinical Trial to Assess Safety and Convenience of the Change From DTG/3TC to BIC/FTC/TAF in People With HIV, Good Virological Control and Neuropsychiatric Vulnerabilities. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05549180">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05549180</a>	A1 Falsche Population
246.	PACTR202104807460491	BFTAF Elderly Switch Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.10.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR202104807460491">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR202104807460491</a>	A1 Falsche Population

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-54 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 4-54 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS1474

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	Titel  Zusammenfassung	Eine offene multizentrische Phase-2/3-Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und antiviralen Aktivität der Fixkombination GS-9883/FTC/TAF bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Jugendlichen und Kindern.  Der Studiensponsor ist Gilead Sciences.
	<b>Einleitung</b>	
2	Hintergrund	Eine HIV-1-Infektion ist eine lebensbedrohliche und schwere Erkrankung mit etwa 37 Millionen Infizierten weltweit, darunter 2,6 Millionen Kinder unter 15 Jahren. Die Standardtherapie der HIV-1-Infektionen besteht aus der Kombination verschiedener antiretroviraler Substanzen mit dem Ziel der Unterdrückung der Virusreplikation. Die Leitlinien zur Behandlung von erwachsenen HIV-1-Infizierten sind meist auch für Jugendliche geeignet, jedoch gibt es einige Besonderheiten bei jugendlichen HIV-1-Infizierten, wie z. B. eine altersspezifische Veränderung CD4-Zellzahl. Außerdem kann der Wachstumsprozess bei Kindern und Jugendlichen das Profil für unerwünschte Ereignisse beeinflussen. Die Behandlungadhärenz bei Jugendlichen ist problematisch und kann sich im Laufe des Heranwachsens verändern.  Die Studie GS1474 ist eine offene multizentrische Phase II/III Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und antiviralen Aktivität der Fixkombination GS-9883/FTC/TAF bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Jugendlichen und Kindern.
	<b>Methoden</b>	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<u>Diagnose und Kriterien für den Einschluss in die Studie</u> Es wurden HIV-1-infizierte Jugendliche und Kinder aus Studienzentren in Thailand, USA, Südafrika und Uganda rekrutiert.  <b>Einschlusskriterien: Kohorte 1-3</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 bis &lt;18 Jahre.</li> <li>• Patienten müssen in der Lage sein, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu erteilen, sofern sie lesen und schreiben können.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eltern oder Erziehungsberechtigte der Patienten müssen fähig sein, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start der Studie eingeholt werden muss.</li> <li>• Körpergewicht: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kohorte 1: <math>\geq 35</math> kg (77 lbs)</li> <li>- Kohorte 2: <math>\geq 25</math> kg (55 lbs)</li> <li>- Kohorte 3: <math>\geq 14</math> bis <math>&lt; 25</math> kg (<math>\geq 21</math> bis <math>&lt; 55</math> lbs)</li> </ul> </li> <li>• Adäquate Nierenfunktion: <math>eGFR_{\text{Schwartz}} \geq 90</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> für Kinder <math>\geq 1</math> Jahren gemäß Schwartz-Formel.</li> <li>• Adäquate hämatologische Funktion (absolute Zahl neutrophiler Granulozyten <math>\geq 500/\text{mm}^3</math>; Thrombozyten <math>\geq 50.000/\text{mm}^3</math>; Hämoglobin <math>\geq 8,5</math> g/dL).</li> <li>• Lebertransaminasen (AST und ALT <math>\leq 5</math> x ULN).</li> <li>• Gesamt-Bilirubin <math>\leq 1,5</math> mg/dL oder normales direktes Bilirubin.</li> <li>• Plasma HIV-1-RNA-Level <math>&lt; 50</math> Kopien/mL (oder unter der Nachweisgrenze gemäß lokal verwendetem Test) für <math>\geq 6</math> Monate vor dem Screening auf stabilem Regime.</li> <li>• Stabiles antiretrovirales Regime aus 2 NRTI in Kombination mit einem dritten Wirkstoff seit mindestens 6 Monaten vor dem Screening.</li> <li>• Plasma HIV-1-RNA <math>&lt; 50</math> Kopien/mL beim Screening.</li> <li>• Lebenserwartung <math>&gt; 1</math> Jahr.</li> <li>• Keine dokumentierte oder vermutete Resistenz gegen FTC, TFV oder INI, aber keine Beschränkung auf eine Resistenz gegen die Reverse Transkriptase (RT)-Mutationen K65R.</li> <li>• Gebärfähige Frauen mit negativem Serum-Schwangerschaftstest.</li> <li>• Männliche und weibliche Patienten im gebärfähigen Alter, die heterosexuellen Geschlechtsverkehr hatten, müssen sich verpflichten, Verhütungsmethoden anzuwenden.</li> <li>• Weibliche Patienten, die ein hormonelles Verhütungsmittel als eine ihrer Verhütungsmethoden verwenden, müssen diese Methode mindestens 3 Monate lang vor der Verabreichung der Studienmedikation angewendet haben.</li> <li>• Männliche Patienten müssen während des gesamten Studienzeitraums auf eine Samenspende verzichten.</li> <li>• Bereitschaft und Fähigkeit, alle Studienanforderungen zu erfüllen.</li> <li>• Stillende Frauen müssen zustimmen, das Stillen einzustellen, bevor das Studienmedikament verabreicht wurde.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien: Kohorte 1-3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CD4 Zellzahl <math>&lt; 200</math> Zellen/<math>\text{mm}^3</math>.</li> <li>• Eine opportunistische Krankheit, die auf eine HIV-Erkrankung der Stufe 3 hinweist und innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening diagnostiziert wurde.</li> <li>• Eine laufende schwere Infektion, die zum Zeitpunkt der Untersuchung eine systemische Antibiotikatherapie erfordert.</li> <li>• Nachweis einer aktiven pulmonalen oder extrapulmonalen Tuberkulose innerhalb von 3 Monaten.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation														
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute Hepatitis 30 Tage vor Studieneintritt.</li> <li>• Hepatitis B Oberflächenantigen positiv.</li> <li>• Hepatitis C-Antikörper positiv mit messbarer HCV-RNA.</li> <li>• Jede ernsthafte oder aktive medizinische oder psychiatrische Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfers die Behandlung, Bewertung oder Einhaltung des Prüfplans beeinträchtigen würde.</li> <li>• Dekompensierte Zirrhose (d. h. Aszites, Enzephalopathie, etc.).</li> <li>• Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre oder bestehende Malignität außer kutanes KS, Basalzellkarzinom oder reseziertes, nicht-invasives kutanes Plattenepithelkarzinom. Patienten mit kutanem KS waren geeignet, durften allerdings innerhalb 30 Tage vor Baseline keine systemische Therapie für KS erhalten, und es durfte auch nicht erwartet werden, dass sie eine systemische Therapie während der Studie benötigen.</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen.</li> <li>• Aktueller Alkohol- oder Substanzmissbrauch, der nach Einschätzung des Prüfers die Therapietreue des Patienten beeinträchtigen könnte.</li> <li>• Vorgeschichte einer signifikanten Medikamentenüberempfindlichkeit oder Medikamentenallergie.</li> <li>• Bekannte Allergien gegen Inhaltsstoffe der Studienbehandlung.</li> <li>• Die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, einschließlich Beobachtungsstudien, ohne vorherige Genehmigung des Sponsors, ist während der Teilnahme an dieser Studie untersagt.</li> <li>• Eine laufende Therapie mit einem Medikament, das nicht zusammen mit dem Studienmedikament eingenommen werden darf.</li> </ul> <table border="1" data-bbox="608 1189 1388 1637"> <thead> <tr> <th data-bbox="608 1189 1023 1234">Medikamentenklasse</th> <th data-bbox="1023 1189 1388 1234">Verbotene Wirkstoffe<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="608 1234 1023 1279">Antiarrhythmika</td> <td data-bbox="1023 1234 1388 1279">Dofetilid</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 1279 1023 1346">Antiepileptika</td> <td data-bbox="1023 1279 1388 1346">Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 1346 1023 1391">Antimykotika</td> <td data-bbox="1023 1346 1388 1391">Rifampin, Rifapentin, Rifabutin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 1391 1023 1491">Antiretrovirales Mittel</td> <td data-bbox="1023 1391 1388 1491">Jedes antiretrovirale Mittel, das nicht Bestandteil der Studienmedikation ist</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 1491 1023 1559">Mittel zur Förderung der gastrointestinalen Motilität</td> <td data-bbox="1023 1491 1388 1559">Cisaprid</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 1559 1023 1637">Pflanzliche/natürliche Ergänzungsmittel</td> <td data-bbox="1023 1559 1388 1637">Johanniskraut, Echinacea</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="608 1637 1388 1704"><sup>a</sup> Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 30 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen</p> <p data-bbox="608 1749 903 1783">Gründe für Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht akzeptable Toxizität.</li> <li>• Wunsch des Patienten.</li> <li>• Schwangerschaft während der Studie.</li> <li>• Entwicklung einer aktiven Tuberkulose-Infektion.</li> <li>• Therapeutisches Versagen.</li> </ul>	Medikamentenklasse	Verbotene Wirkstoffe <sup>a</sup>	Antiarrhythmika	Dofetilid	Antiepileptika	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin	Antimykotika	Rifampin, Rifapentin, Rifabutin	Antiretrovirales Mittel	Jedes antiretrovirale Mittel, das nicht Bestandteil der Studienmedikation ist	Mittel zur Förderung der gastrointestinalen Motilität	Cisaprid	Pflanzliche/natürliche Ergänzungsmittel	Johanniskraut, Echinacea
Medikamentenklasse	Verbotene Wirkstoffe <sup>a</sup>															
Antiarrhythmika	Dofetilid															
Antiepileptika	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin															
Antimykotika	Rifampin, Rifapentin, Rifabutin															
Antiretrovirales Mittel	Jedes antiretrovirale Mittel, das nicht Bestandteil der Studienmedikation ist															
Mittel zur Förderung der gastrointestinalen Motilität	Cisaprid															
Pflanzliche/natürliche Ergänzungsmittel	Johanniskraut, Echinacea															

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verletzung der Therapietreue.</li> <li>• Begleitende Erkrankungen, die nach dem Urteil des Prüfers die Beurteilung des klinischen Zustands in erheblichem Maße beeinflussen würden.</li> <li>• Abbruch der Studie auf Antrag von Gilead, einer Aufsichtsbehörde oder des Ethikkomitees.</li> </ul>
4	Intervention	Eine 48-wöchige Behandlung mit BIC/FTC/TAF (Kohorte 1 & 2: 50/200/25 mg, Kohorte 3: 30/120/15 mg). Einnahme: 1 Tablette einmal täglich oral, ungefähr zur gleichen Tageszeit, ohne Rücksicht auf die Mahlzeiten. Patienten aus Kohorte 3, die im Laufe der Studie ein Gewicht von $\geq 25$ kg erreichten, wurden auf die höhere Dosierung umgestellt.
5	Ziele	In dieser Studie soll bei Jugendlichen und Kinder, die mit HIV-1 infiziert sind, die PK und die Dosierung von BIC/FTC/TAF bestätigt sowie die Sicherheit, Verträglichkeit und antivirale Aktivität ermittelt werden.
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Kohorte 1 &amp; 2:</u></p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der PK von BIC und die Bestätigung der Dosierung von BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) in HIV-1-infizierten virologisch supprimierten Jugendlichen (12 bis &lt;18 Jahre) und Kindern (6 bis &lt;12 Jahren).</li> <li>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von adult-dosiertem BIC/FTC/TAF bis zu Woche 24 in virologisch supprimierten Jugendlichen und Kindern.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von BIC/FTC/TAF zu Woche 48.</li> <li>• Beurteilung der antiretroviralen Wirksamkeit von BIC/FTC/TAF zu Woche 24 und 48.</li> </ul> <p><u>Kohorte 3:</u></p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der PK von BIC und die Bestätigung der Dosierung von BIC/FTC/TAF (30/120/15 mg) in HIV-1-infizierten virologisch supprimierten Kindern (<math>\geq 2</math> Jahre und mit einem Körpergewicht von <math>\geq 14</math> bis &lt;25 kg).</li> <li>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der niedrig-dosierten BIC/FTC/TAF bis zu Woche 24 in virologisch supprimierten Kindern (<math>\geq 2</math> Jahre und mit einem Körpergewicht von <math>\geq 14</math> bis &lt;25 kg).</li> </ul> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von BIC/FTC/TAF zu Woche 48 (<math>\geq 2</math> Jahre und mit einem Körpergewicht von <math>\geq 14</math> bis &lt;25 kg).</li> <li>• Beurteilung der antiretroviralen Wirksamkeit von BIC/FTC/TAF zu Woche 24 und 48 (<math>\geq 2</math> Jahre und mit einem Körpergewicht von <math>\geq 14</math> bis &lt;25 kg).</li> </ul>
7	Fallzahlbestimmung	Es wurden historische Daten zu Erwachsenen verwendet. <u>Kohorte 1 &amp; 2:</u>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ein Minimum von 12 Patienten aus Teil A der Kohorten 1 &amp; 2 würden eine Aussagekraft von &gt;99% bieten, um ein 95%-KI innerhalb von 60% und 140% des geometrischen Mittelwerts der Clearance (CL) von BIC zu erreichen, wobei ein Variationskoeffizient (CV) von 19,7% für CL angenommen wird.</p> <p>Insgesamt 50 Patienten in Teil A und B der Kohorte 1 &amp; 2 würden eine angemessene Bewertung der Sicherheit bis Woche 48 bei Jugendlichen (Kohorte 1: 12 bis &lt;18 Jahre) und Kindern (Kohorte 2: 6 bis &lt;12 Jahre) ermöglichen.</p> <p>Eine Gesamtzahl von entweder 24 oder 25 Patienten aus der Kohorte 1 &amp; 2 würde ebenfalls eine Power von &gt;99% bieten, um ein 95%iges KI innerhalb von 60% und 140% des geometrischen Mittelwerts von CL und <math>V_z</math> von BIC zu erreichen, wobei ein CV von 28% für CL und 17% für <math>V_z</math> angenommen wird.</p> <p><u>Kohorte 3:</u></p> <p>Ein Minimum von 10 Patienten aus Teil A der Kohorte 3 würde mindestens 90% Power für BIC <math>AUC_{\tau}</math> und <math>C_{\tau}</math> liefern, um auf Expositionsäquivalenz zwischen Kindern und erwachsenen Patienten zu schließen, unter der Annahme, dass das erwartete geometrische Mittelverhältnis 1 ist, die Äquivalenzgrenze 50% bis 200% beträgt und zwei einseitige Tests jeweils auf einem Alpha-Niveau von 0,05 durchgeführt werden.</p> <p>10 Patienten aus Teil A würde auch eine Power von &gt;99% bieten, um ein 95%iges KI innerhalb von 60% und 140% des geometrischen Mittelwertes der CL und des Verteilungsvolumens von BIC zu erreichen, wobei ein CV von 28% für die CL und 17% für das Verteilungsvolumen angenommen wird.</p> <p>Eine Gesamtzahl von 20 Patienten aus Teil A und B würde eine angemessene Bewertung der Sicherheit bis Woche 48 bei Kindern (<math>\geq 2</math> Jahre und bis &lt;25 kg Körpergewicht) ermöglichen.</p>
8	Zuordnungsmethode	Es fand keine Zuordnung zu bestimmten Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Alle Patienten erhielten BIC/FTC/TAF.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt, da es sich um eine offene Studie handelt.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<u>Kleinste Analyseeinheit:</u> Patient
11	Statistische Methoden	<p><u>Demografie und Baseline Charakteristika:</u></p> <p>Darstellung pro Kohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stichprobengröße</li> <li>• Mittelwert</li> <li>• Standardabweichung</li> <li>• Median</li> <li>• 1. Quartil</li> <li>• 3. Quartil</li> <li>• Minimum</li> <li>• Maximum</li> </ul> <p>für stetige Daten, Anzahl &amp; Anteil der Patienten für kategoriale Daten.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Wirksamkeitsanalyse:</u> Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil Patienten mit Plasma HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/mL zu Woche 24 und Woche 48, definiert durch den FDA-Snapshot-Algorithmus</li> <li>• Veränderung der CD4-Zellzahl und prozentualer Anteil zur Baseline zu Woche 24 und Woche 48</li> <li>• Anteil Patienten mit HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/mL zu Woche 24 und Woche 48 (Imputationsmethode: Missing=Failure und Missing=Exclude)</li> </ul> <p><u>Analyse der Sicherheit:</u> UE werden unter Verwendung der aktuellen Version des MedDRA kodiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle UE</li> <li>• UE Grad 3-4</li> <li>• SUE</li> <li>• SUE im Zusammenhang mit der Studienmedikation</li> <li>• Alle UE, die zum vorzeitigen Absetzen der Studienmedikation führten</li> <li>• Todesfälle</li> </ul> <p>Weitere Analysen der Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dritte Stufe HIV, AIDS-Diagnose</li> <li>• Hepatische Ereignisse</li> <li>• COVID-19</li> <li>• Laborparameter</li> </ul> <p><u>Analyse der PK:</u> Primärer Endpunkt: AUC<sub>tau</sub> und C<sub>tau</sub> (C<sub>trough</sub>) für BIC zu Woche 2 (alle Kohorten) oder Woche 4 (Kohorte 1 &amp; 2, Teil A-Patienten)</p> <p>Sekundärer Endpunkt: AUC<sub>last</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, CL und V<sub>z</sub> für BIC sofern verfügbar, AUC<sub>tau</sub>, AUC<sub>last</sub>, C<sub>max</sub>, C<sub>tau</sub>, T<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, CL und V<sub>z</sub> für TAF und FTC sofern verfügbar.</p> <p>Um vergleichen zu können, ob die Low-Dose (geringe Dosis) Tablette, die Kindern von ≥2 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥14 bis &lt;25 kg verabreicht wird, eine ähnliche systemische Exposition wie bei erwachsenen Patienten auslöst, wird ein statistischer Vergleich der PK der aktuellen Studie GS1474 und der Studien GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844 und GS-US-380-1878 durchgeführt. Dabei werden die PK-Parameter AUC<sub>tau</sub>, C<sub>max</sub> und C<sub>tau</sub> für FTC und AUC<sub>tau</sub>, AUC<sub>last</sub> und C<sub>max</sub> für TAF gleich analysiert und mit den</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>intensiven PK-Daten von HIV-1-infizierten, mit BIC/FTC/TAF behandelten erwachsenen Patienten verglichen.</p> <p><u>Fehlende Daten:</u> Generell wurde keine Imputation verwendet, falls nicht anders spezifiziert.</p> <p><u>Zwischenanalyse:</u> Intensive PK Analyse nach Woche 2 (Kohorte 3)</p> <p><u>Verwendete Statistik-Programme:</u> SAS (Version 9.4), nQuery Advisor (Version 7.0), WinNonlin (Version 8.2)</p> <p><u>Auswertungspopulationen:</u> <u>All Enrolled Analyse-Set:</u> Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen. <u>Full-Analysis-Set (FAS):</u> Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen und zumindest eine Dosis von BIC/FTC/TAF erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen) <u>Safety-Analyse-Set (SAS):</u> Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen und die mindestens eine Dosis von BIC/FTC/TAF erhalten haben. Beinhaltet alle Daten, die bis zu 30 Tage nach dem Absetzen der Studienmedikation aufgenommen wurden (primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen). <u>Intensiv PK Analyse-Set:</u> Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen, die mindestens eine Dosis von BIC/FTC/TAF eingenommen haben und keinen fehlenden intensiven PK-Wert aufweisen. <u>PK Analyse-Set:</u> Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen, die mindestens eine Dosis von BIC/FTC/TAF erhalten haben und für die mindestens eine Konzentrationsbeobachtung der PK-Werte aufweisen.</p>
	<b>Resultate</b>	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13	Aufnahme / Rekrutierung	Screening erster Patient: 21. September 2016 Studie ist laufend.
<p>a: TREND Statement <a href="http://www.cdc.gov/trendstatement/">www.cdc.gov/trendstatement/</a></p> <p>AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, ALT=Alanin-Aminotransferase, AST=Aspartat-Aminotransferase, AUC=Area Under the Curve, BIC=Bictegravir, C=Beobachtete Plasmakonzentration des Arzneimittels, CD4=Cluster of Differentiation 4, CL=Clearance, COVID-19=Coronavirus Krankheit 2019, CV=Varianzkoeffizient, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, FAS=Full-Analysis-Set, FTC=Emtricitabin, HCV=Hepatitis C-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, KI=Konfidenzintervall, KS=Kaposi-Sarkom, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse Transkriptase-Inhibitor, PK=Pharmakokinetik, RNA=Ribonukleinsäure, RT=Reverse Transkriptase, SAS=Safety-Analysis-Set, SUE=Schweres unerwünschtes Ereignis, <math>t_{1/2}</math>=Eliminationshalbwertszeit des Arzneimittels im Plasma, TAF=Tenofovirafenamid, TFV=Tenofovir, <math>T_{max}</math>=Zeit von <math>C_{max}</math>, UE=Unerwünschtes Ereignis, ULN=Obergrenze des Normbereichs, <math>V_z</math>=Verteilungsvolumen des Arzneimittels</p>		

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

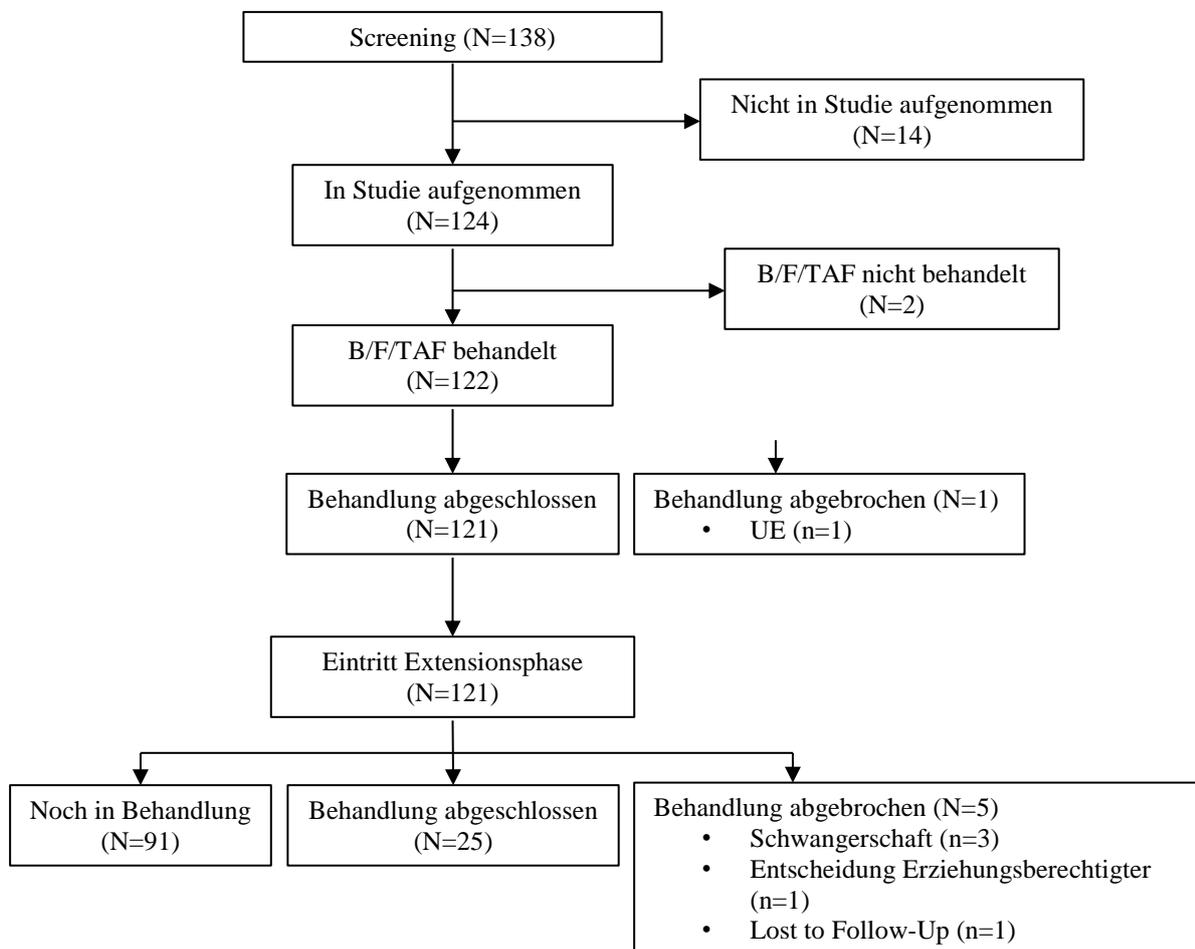


Abbildung 8: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses für die Studie GS1474 (Kohorte 1; 2 und 3).

BIC=Bictegravir; FTC=Emtricitabin; TAF=Tenofoviralfenamid; UE=Unerwünschtes Ereignis

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS1474

**Studie: GS1474**

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

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
GS-US-380-1474 Final Clinical Study Report: Is an ongoing Phase 2/3, open-label, multicenter, multicohort, single-arm study to evaluate the pharmacokinetics, safety, tolerability and antiviral activity of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamid fixed-dose combination in adolescents and children living with HIV-1	CSR

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie GS1474 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende, offene Studie.

---



---

1.

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

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

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein; obligate Begründung für die Einstufung:  
Nicht zutreffend.

---



---

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

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

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein; obligate Begründung für die Einstufung:  
Nicht zutreffend.

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein; obligate Begründung für die Einstufung:  
Nicht zutreffend.**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein; obligate Begründung für die Einstufung:  
Nicht zutreffend.3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um eine offene Studie.**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um eine offene Studie4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein; obligate Begründung für die Einstufung:5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte; die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben 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:

Nicht zutreffend.

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Virologische Wirksamkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Es handelt sich um eine offene Studie.

---

---

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

---

---

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

---

---

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

---

---

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

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie GS1474 handelt es sich um ein einarmiges Studiendesign ohne Randomisierungssequenz und ohne Verblindung. Trotzdem lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige verzerrende Aspekte vor. Die Viruslast ist ein Parameter, der von einem unabhängigen Labor gemessen wird, wodurch die fehlende Kontrolle bzw. die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf das Ergebnis haben. Eine abschließende Einschätzung des Verzerrungspotenzials wird nicht vorgenommen.

---

**Endpunkt: Immunologische Wirksamkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um eine offene Studie.

---

---

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

ja             unklar             nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja             unklar             nein

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

---

---

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

ja             nein

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

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und auch keine sonstigen verzerrenden Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können. Bei der CD4-Zellzahl handelt es sich um einen Parameter, der von einem unabhängigen Labor gemessen wird, wodurch die fehlende Kontrolle bzw. die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf das Ergebnis haben. Eine abschließende Einschätzung des Verzerrungspotenzials wird nicht vorgenommen. .

---

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um eine offene Studie.

---

---

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

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

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

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

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

---

---

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

**ja**                       **nein**

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

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung befunden werden und auch keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Eine abschließende Einschätzung des Verzerrungspotenzials wird nicht vorgenommen.

---

---

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:

---

---