

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dolutegravir (Tivicay[®])

ViiV Healthcare GmbH

Modul 4 A

*Antiretrovirale Kombinationstherapie zur Behandlung
von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus
(HIV-1) bei Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12
Jahren.*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	30
Abkürzungsverzeichnis.....	38
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	41
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	42
4.2 Methodik	58
4.2.1 Fragestellung	58
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	60
4.2.3 Informationsbeschaffung	67
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	67
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	67
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	69
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	71
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	71
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	73
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	73
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	74
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	85
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	88
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	89
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	94
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	96
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	96
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	97
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	100
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	102
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	104
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	105
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	105
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	108
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	109
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	109
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	109

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	109
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	110
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	110
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx>– indirekte Vergleiche aus RCT	110
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	113
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	113
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	113
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	114
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	114
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien.....	114
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	116
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	116
4.3.2.3.1	Weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet.....	116
4.3.2.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet.....	116
4.3.2.3.1.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen - Anwendungsgebiet	120
4.3.2.3.1.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen -- Anwendungsgebiet..	126
4.3.2.3.2	Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer	145
4.3.2.3.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	145
4.3.2.3.2.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen - Evidenztransfer ..	172
4.3.2.3.2.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen - Evidenztransfer.....	179
4.3.2.3.2.4	Charakteristika der weiteren Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU	564
4.3.2.3.2.5	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen -- Evidenztransfer OSTEODOLU	567
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	575
4.3.2.4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen - Anwendungsgebiet.....	575
4.3.2.4.2	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen - Evidenztransfer	577
4.3.2.4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen - Evidenztransfer OSTEODOLU	580
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	581
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	581
4.4.1.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise - Anwendungsgebiet	581
4.4.1.2	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise - Evidenztransfer	581
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	582
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	594
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	594
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	594

4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	595
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	596
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	598
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	599
4.7	Referenzliste.....	601
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		622
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		632
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		636
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		643
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien.....		770
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		812

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie IMPAACT (P1093) im Anwendungsgebiet auf Endpunktebene	46
Tabelle 4-2: Ergebnisse der RCTs ING114467 (SINGLE) und ING112276 (SPRING-1) aus Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer auf Endpunktebene – nicht-vorbehandelte Patienten	49
Tabelle 4-3: Ergebnisse der RCT ING111762 (SAILING) aus Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer auf Endpunktebene — vorbehandelte Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	51
Tabelle 4-4: Ergebnisse der Studie OSTEODOLU (NCT01966822) aus Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU auf Endpunktebene	52
Tabelle 4-5: Zweckmäßige Vergleichstherapien für nicht vorbehandelte Kinder und Erwachsene.....	53
Tabelle 4-6: Zweckmäßige Vergleichstherapien für vorbehandelte Kinder und Erwachsene.....	55
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs im Anwendungsgebiet.....	61
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für Weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet	63
Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer....	65
Tabelle 4-10: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte.....	75
Tabelle 4-11: Im Dossier nicht dargestellte Endpunkte der Studie IMPAACT (P1093).....	78
Tabelle 4-12: Im Dossier nicht dargestellte Endpunkte der Studie OSTEODOLU (NCT01966822)	85
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	107
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	110
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	111
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	111
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	112
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	112
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	114
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	115
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	115
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet.....	117
Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet	117
Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet	119
Tabelle 4-36: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet	120
Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet	121
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet	122
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet	123
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen - Vorbehandlung mit antiretroviraler Therapie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet.....	125
Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen	125

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet	126
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Mortalität - Anwendungsgebiet	127
Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte für Mortalität – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet	127
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml) - Anwendungsgebiet	128
Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte für Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml) – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet	128
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – AT Population - Anwendungsgebiet.....	129
Tabelle 4-48: Operationalisierung von CD4-Zellzahl - Anwendungsgebiet	130
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für CD4-Zellzahl – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet	131
Tabelle 4-50: Ergebnisse für CD4-Zellzahl mit dem zu bewertenden Arzneimittel – AT Population - Anwendungsgebiet	131
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Resistenzen gegenüber Integrasehemmern - Anwendungsgebiet	133
Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte für CD4-Zellzahl – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet	133
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Resistenzen gegenüber Integrasehemmern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – AT Population – Anwendungsgebiet.....	134
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse - Anwendungsgebiet.....	135
Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte für Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet	135
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – AT Population - Anwendungsgebiet.....	136
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse Schweregrad 3-4 - Anwendungsgebiet	136
Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte für Unerwünschte Ereignisse Schweregrad 3-4 – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet.....	137
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Schweregrad 3-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – AT Population - Anwendungsgebiet	137
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Anwendungsgebiet	138
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse– weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet	138
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – AT Population - Anwendungsgebiet	139
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - Anwendungsgebiet.....	139

Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet.....	140
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anwendungsgebiet	141
Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet.....	141
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach maximalem Schweregrad mit dem zu bewertenden Arzneimittel– AT Population - Anwendungsgebiet.....	142
Tabelle 4-68: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Evidenztransfer.....	145
Tabelle 4-69: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	151
Tabelle 4-70: Alle Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation HIV bei Erwachsenen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	154
Tabelle 4-71: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	166
Tabelle 4-72: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	170
Tabelle 4-73: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	173
Tabelle 4-74: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	175
Tabelle 4-75: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel [(ITT-E Population (SPRING-1 und SINGLE) bzw. mITT-E Population (SAILING)] - Evidenztransfer	176
Tabelle 4-76: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	178
Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	180
Tabelle 4-78: Operationalisierung von „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ - Evidenztransfer.....	182
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	185
Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	186

Tabelle 4-81: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	187
Tabelle 4-82: Operationalisierung von „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ - Evidenztransfer.....	189
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	190
Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	191
Tabelle 4-85: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus weiteren Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	192
Tabelle 4-86: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ - Evidenztransfer	194
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	195
Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	196
Tabelle 4-89: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ - Evidenztransfer	198
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	199
Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	200
Tabelle 4-92: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ - Evidenztransfer	202
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	204
Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer .	205
Tabelle 4-95: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“ - Evidenztransfer	207
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	209
Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer .	210

Tabelle 4-98: Operationalisierung von „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 und 96“ - Evidenztransfer.....	212
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 und 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	213
Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 (Utility Score)“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	214
Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 (Thermometer Score)“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	215
Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 96 (Utility und Thermometer Score)“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	215
Tabelle 4-103: Operationalisierung von „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 und 96“ - Evidenztransfer.....	217
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 und 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	218
Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 (Symptom Bother Score)“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	219
Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 (Symptom Count)“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	220
Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 96 (Symptom Bother Score und Symptom Count)“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	221
Tabelle 4-108: Operationalisierung von „Mortalität bis Woche 48“ - Evidenztransfer	222
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	222
Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Mortalität bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	223
Tabelle 4-111: Operationalisierung von „Mortalität bis Woche 96“ - Evidenztransfer	225
Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	225
Tabelle 4-113: Ergebnisse für „Mortalität bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	226
Tabelle 4-114: Meta-Analyse für „Mortalität bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	227
Tabelle 4-115: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ - Evidenztransfer.....	229

Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	229
Tabelle 4-117: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	230
Tabelle 4-118: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	232
Tabelle 4-119: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ - Evidenztransfer.....	234
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	234
Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	235
Tabelle 4-122: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	236
Tabelle 4-123: Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ - Evidenztransfer	238
Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	239
Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	240
Tabelle 4-126: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	241
Tabelle 4-127: Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ - Evidenztransfer	243
Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	244
Tabelle 4-129: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	245
Tabelle 4-130: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	246
Tabelle 4-131: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ - Evidenztransfer	248

Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	248
Tabelle 4-133: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	250
Tabelle 4-134: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	251
Tabelle 4-135: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ - Evidenztransfer	253
Tabelle 4-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	253
Tabelle 4-137: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	254
Tabelle 4-138: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	255
Tabelle 4-139: Operationalisierung von „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ - Evidenztransfer.....	257
Tabelle 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	257
Tabelle 4-141: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	258
Tabelle 4-142: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	260
Tabelle 4-143: Operationalisierung von „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ - Evidenztransfer.....	262
Tabelle 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	262
Tabelle 4-145: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	263
Tabelle 4-146: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	264
Tabelle 4-147: Operationalisierung von „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ - Evidenztransfer	266

Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	267
Tabelle 4-149: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer .	268
Tabelle 4-150: Operationalisierung von „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ - Evidenztransfer	269
Tabelle 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	269
Tabelle 4-152: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer .	270
Tabelle 4-153: Operationalisierung von „Hautausschlag bis Woche 48“ - Evidenztransfer .	272
Tabelle 4-154: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hautausschlag bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	273
Tabelle 4-155: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	274
Tabelle 4-156: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	275
Tabelle 4-157: Operationalisierung von „Hautausschlag bis Woche 96“ - Evidenztransfer .	277
Tabelle 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hautausschlag bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	277
Tabelle 4-159: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	278
Tabelle 4-160: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	279
Tabelle 4-161: Operationalisierung von „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ - Evidenztransfer.....	281
Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	281
Tabelle 4-163: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	282
Tabelle 4-164: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	283
Tabelle 4-165: Operationalisierung von „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ - Evidenztransfer.....	286

Tabelle 4-166: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	286
Tabelle 4-167: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	287
Tabelle 4-168: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	288
Tabelle 4-169: Operationalisierung von „Renale Störungen bis Woche 48“ - Evidenztransfer.....	290
Tabelle 4-170: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Renale Störungen bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer....	290
Tabelle 4-171: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	291
Tabelle 4-172: Operationalisierung von „Renale Störungen bis Woche 96“ - Evidenztransfer.....	293
Tabelle 4-173: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Renale Störungen bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer....	293
Tabelle 4-174: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	294
Tabelle 4-175: Operationalisierung von „Torsade de Pointes bis Woche 48“ - Evidenztransfer.....	296
Tabelle 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer....	297
Tabelle 4-177: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	298
Tabelle 4-178: Operationalisierung von „Torsade de Pointes bis Woche 96“ - Evidenztransfer.....	300
Tabelle 4-179: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer....	300
Tabelle 4-180: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	301
Tabelle 4-181: Operationalisierung von „ZNS Störungen bis Woche 48“ - Evidenztransfer	303
Tabelle 4-182: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „ZNS Störungen bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	303
Tabelle 4-183: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	304
Tabelle 4-184: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	306
Tabelle 4-185: Operationalisierung von „ZNS Störungen bis Woche 96“ - Evidenztransfer	308

Tabelle 4-186: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „ZNS Störungen bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	308
Tabelle 4-187: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	309
Tabelle 4-188: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	310
Tabelle 4-189: Operationalisierung von „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ - Evidenztransfer.....	312
Tabelle 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	312
Tabelle 4-191: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	313
Tabelle 4-192: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	315
Tabelle 4-193: Operationalisierung von „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ - Evidenztransfer.....	317
Tabelle 4-194: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	317
Tabelle 4-195: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	318
Tabelle 4-196: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	319
Tabelle 4-197: Operationalisierung von „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ - Evidenztransfer	321
Tabelle 4-198: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	321
Tabelle 4-199: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	322
Tabelle 4-200: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	324
Tabelle 4-201: Operationalisierung von „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ - Evidenztransfer	326

Tabelle 4-202: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	326
Tabelle 4-203: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	327
Tabelle 4-204: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	328
Tabelle 4-205: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ - Evidenztransfer.....	330
Tabelle 4-206: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	330
Tabelle 4-207: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	331
Tabelle 4-208: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	333
Tabelle 4-209: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ - Evidenztransfer.....	335
Tabelle 4-210: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	335
Tabelle 4-211: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	336
Tabelle 4-212: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	337
Tabelle 4-213: Operationalisierung von „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ - Evidenztransfer	339
Tabelle 4-214: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	339
Tabelle 4-215: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	340
Tabelle 4-216: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	342
Tabelle 4-217: Operationalisierung von „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ - Evidenztransfer	344

Tabelle 4-218: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	344
Tabelle 4-219: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	345
Tabelle 4-220: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer	346
Tabelle 4-221: Operationalisierung von „Neoplasmen bis Woche 48“ - Evidenztransfer	348
Tabelle 4-222: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neoplasmen bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	348
Tabelle 4-223: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	349
Tabelle 4-224: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	351
Tabelle 4-225: Operationalisierung von „Neoplasmen bis Woche 96“ - Evidenztransfer	353
Tabelle 4-226: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neoplasmen bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	353
Tabelle 4-227: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	354
Tabelle 4-228: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	355
Tabelle 4-229 (Anhang): Relatives Risiko und absolute Risikoreduktion für dichotome Endpunkte.....	358
Tabelle 4-230: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	363
Tabelle 4-231: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer.....	365
Tabelle 4-232: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	366
Tabelle 4-233: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	367
Tabelle 4-234: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	368
Tabelle 4-235: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer.....	369
Tabelle 4-236: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	370

Tabelle 4-237: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	371
Tabelle 4-238: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität - Evidenztransfer.....	372
Tabelle 4-239: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Baseline Viruslast - Evidenztransfer	372
Tabelle 4-240: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	377
Tabelle 4-241: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer.....	378
Tabelle 4-242: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	379
Tabelle 4-243: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	380
Tabelle 4-244: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter - Evidenztransfer	381
Tabelle 4-245: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht - Evidenztransfer	382
Tabelle 4-246: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität	382
Tabelle 4-247: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	389
Tabelle 4-248: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer.....	390
Tabelle 4-249: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	391
Tabelle 4-250: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	392
Tabelle 4-251: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter - Evidenztransfer	393
Tabelle 4-252: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht - Evidenztransfer	393
Tabelle 4-253: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer.....	398

Tabelle 4-254: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	399
Tabelle 4-255: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	400
Tabelle 4-256: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer.....	401
Tabelle 4-257: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer.....	402
Tabelle 4-258: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	403
Tabelle 4-259: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	404
Tabelle 4-260: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer.....	405
Tabelle 4-261: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	406
Tabelle 4-262: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	407
Tabelle 4-263: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	408
Tabelle 4-264: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	409
Tabelle 4-265: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität - Evidenztransfer	410
Tabelle 4-266: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	413
Tabelle 4-267: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	414

Tabelle 4-268: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	415
Tabelle 4-269: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	416
Tabelle 4-270: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität - Evidenztransfer	417
Tabelle 4-271: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	420
Tabelle 4-272: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer.....	421
Tabelle 4-273: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	422
Tabelle 4-274: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	423
Tabelle 4-275: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht - Evidenztransfer	424
Tabelle 4-276: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität - Evidenztransfer.....	424
Tabelle 4-277: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	429
Tabelle 4-278: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer.....	430
Tabelle 4-279: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	431
Tabelle 4-280: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	432
Tabelle 4-281: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht - Evidenztransfer	433
Tabelle 4-282: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität - Evidenztransfer.....	433
Tabelle 4-283: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer .	438
Tabelle 4-284: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer.....	439

Tabelle 4-285: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	440
Tabelle 4-286: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer.....	441
Tabelle 4-287: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer .	442
Tabelle 4-288: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer.....	443
Tabelle 4-289: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	444
Tabelle 4-290: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer.....	445
Tabelle 4-291: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	446
Tabelle 4-292: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	447
Tabelle 4-293: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	448
Tabelle 4-294: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	449
Tabelle 4-295: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter - Evidenztransfer.....	450
Tabelle 4-296: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	453
Tabelle 4-297: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	454
Tabelle 4-298: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	455
Tabelle 4-299: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	456
Tabelle 4-300: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	457
Tabelle 4-301: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer.....	458
Tabelle 4-302: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	459

Tabelle 4-303: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	460
Tabelle 4-304: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	461
Tabelle 4-305: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer.....	462
Tabelle 4-306: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	463
Tabelle 4-307: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	464
Tabelle 4-308: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	465
Tabelle 4-309: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	466
Tabelle 4-310: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	467
Tabelle 4-311: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	468
Tabelle 4-312: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	469
Tabelle 4-313: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	470
Tabelle 4-314: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	471
Tabelle 4-315: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	472
Tabelle 4-316: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	473
Tabelle 4-317: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	474
Tabelle 4-318: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	475
Tabelle 4-319: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	476
Tabelle 4-320: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	477
Tabelle 4-321: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	478
Tabelle 4-322: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	479

Tabelle 4-323: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	480
Tabelle 4-324: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	481
Tabelle 4-325: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	482
Tabelle 4-326: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer	483
Tabelle 4-327: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	484
Tabelle 4-328: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht - Evidenztransfer	485
Tabelle 4-329: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	488
Tabelle 4-330: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	489
Tabelle 4-331: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer	490
Tabelle 4-332: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	491
Tabelle 4-333: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht - Evidenztransfer	492
Tabelle 4-334: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	495
Tabelle 4-335: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	496
Tabelle 4-336: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer	497
Tabelle 4-337: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	498
Tabelle 4-338: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter - Evidenztransfer	499
Tabelle 4-339: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht - Evidenztransfer	500
Tabelle 4-340: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	505
Tabelle 4-341: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	506

Tabelle 4-342: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer	507
Tabelle 4-343: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	508
Tabelle 4-344: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter - Evidenztransfer	509
Tabelle 4-345: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	512
Tabelle 4-346: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	513
Tabelle 4-347: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer	514
Tabelle 4-348: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	515
Tabelle 4-349: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht - Evidenztransfer	516
Tabelle 4-350: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	519
Tabelle 4-351: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	520
Tabelle 4-352: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer	521
Tabelle 4-353: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	522
Tabelle 4-354: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht - Evidenztransfer	523
Tabelle 4-355: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	526
Tabelle 4-356: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	527
Tabelle 4-357: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer	528

Tabelle 4-358: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	529
Tabelle 4-359: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	530
Tabelle 4-360: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer.....	531
Tabelle 4-361: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer	532
Tabelle 4-362: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	533
Tabelle 4-363: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter - Evidenztransfer	534
Tabelle 4-364: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Baseline Viruslast - Evidenztransfer	534
Tabelle 4-365: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer.....	538
Tabelle 4-366: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer.....	539
Tabelle 4-367: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer	540
Tabelle 4-368: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer.....	541
Tabelle 4-369: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer.....	542
Tabelle 4-370: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer.....	543
Tabelle 4-371: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer	544
Tabelle 4-372: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer.....	545
Tabelle 4-373: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	546
Tabelle 4-374: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	547
Tabelle 4-375: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	548

Tabelle 4-376: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	549
Tabelle 4-377: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter - Evidenztransfer.....	550
Tabelle 4-378: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität - Evidenztransfer.....	550
Tabelle 4-379: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Baseline Viruslast - Evidenztransfer.....	551
Tabelle 4-380: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer	557
Tabelle 4-381: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer	558
Tabelle 4-382: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer.....	559
Tabelle 4-383: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer	560
Tabelle 4-384: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter - Evidenztransfer.....	561
Tabelle 4-385: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer OSTEODOLU.....	565
Tabelle 4-386: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer OSTEODOLU	566
Tabelle 4-387: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer OSTEODOLU	566
Tabelle 4-388: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU.....	567
Tabelle 4-389: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer OSTEODOLU.....	567
Tabelle 4-390: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU.....	568
Tabelle 4-391: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität - weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU	568
Tabelle 4-392: Operationalisierung von Anteil virologisch supprimierter Patienten – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU	569
Tabelle 4-393: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil virologisch supprimierter Patienten – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU	569

Tabelle 4-394: Ergebnisse für Anteil virologisch supprimierter Patienten (Snapshot-Analyse) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer OSTEODOLU.....	570
Tabelle 4-395: Operationalisierung von CD4-Zellzahl – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer OSTEODOLU.....	571
Tabelle 4-396: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CD4-Zellzahl – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU	571
Tabelle 4-397: Ergebnisse für CD4-Zellzahl mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer OSTEODOLU.....	572
Tabelle 4-398: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer OSTEODOLU	573
Tabelle 4-399: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU	573
Tabelle 4-400: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse die zum Studienabbruch führten mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer OSTEODOLU	574
Tabelle 4-401: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer OSTEODOLU	574
Tabelle 4-402: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene - Weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet	575
Tabelle 4-403: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene - Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer	578
Tabelle 4-404: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene - Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU	580
Tabelle 4-405: Ergebnisse der Studie IMPAACT (P1093) auf Endpunktebene im Anwendungsgebiet.....	584
Tabelle 4-406: Ergebnisse der RCTs ING114467 (SINGLE) und ING112276 (SPRING-1) auf Endpunktebene aus Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer– nicht-vorbehandelte Patienten	586
Tabelle 4-407: Ergebnisse der RCT ING111762 (SAILING) auf Endpunktebene aus Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer— vorbehandelte Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	588
Tabelle 4-408: Ergebnisse der Studie OSTEODOLU (NCT01966822) auf Endpunktebene aus Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU	589
Tabelle 4-409: Zweckmäßige Vergleichstherapien für nicht vorbehandelte Kinder und Erwachsene.....	590
Tabelle 4-410: Zweckmäßige Vergleichstherapien für vorbehandelte Kinder und Erwachsene.....	592
Tabelle 4-411: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	594
Tabelle 4-412: Liste der eingeschlossenen Studien	599

Tabelle 4-413: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials - RCT	623
Tabelle 4-414: Bibliografische Literaturrecherche in Embase - RCT	624
Tabelle 4-415: Bibliografische Literaturrecherche in Medline - RCT	625
Tabelle 4-416: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet	626
Tabelle 4-417: Bibliografische Literaturrecherche in Embase - weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet	627
Tabelle 4-418: Bibliografische Literaturrecherche in Medline - weitere Untersuchungen – Anwendungsgebiet	628
Tabelle 4-419: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer	629
Tabelle 4-420: Bibliografische Literaturrecherche in Embase - weitere Untersuchungen - Evidenztransfer	630
Tabelle 4-421: Bibliografische Literaturrecherche in Medline - weitere Untersuchungen – Evidenztransfer	631
Tabelle 4-422: Suche in clinicaltrials.gov - RCT	632
Tabelle 4-423: Suche in EU-CTR - RCT	632
Tabelle 4-424: Suche in WHO ICTRP - RCT	633
Tabelle 4-425: Suche in Pharmnet.Bund - RCT	633
Tabelle 4-426: Suche in clinicaltrials.gov – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet	634
Tabelle 4-427: Suche in EU-CTR – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet	634
Tabelle 4-428: Suche in WHO ICTRP – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet	634
Tabelle 4-429: Suche in Pharmnet.Bund – weitere Untersuchungen – Anwendungsgebiet	634
Tabelle 4-430: Suche in clinicaltrials.gov – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer	635
Tabelle 4-431: Suche in EU-CTR – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer	635
Tabelle 4-432: Suche in WHO ICTRP – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer	635
Tabelle 4-433: Suche in Pharmnet.Bund – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer	635
Tabelle 4-434: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT	637
Tabelle 4-435: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet	639
Tabelle 4-436: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer	642
Tabelle 4-437: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT	644
Tabelle 4-438: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT	660

Tabelle 4-439: Liste der im Studienregist Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT	666
Tabelle 4-440: Liste der im Studienregist International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT.....	668
Tabelle 4-441: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - weiteren Untersuchungen - Anwendungsgebiet.....	686
Tabelle 4-442: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - weiteren Untersuchungen - Anwendungsgebiet.....	702
Tabelle 4-443: Liste der im Studienregist Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - weiteren Untersuchungen - Anwendungsgebiet.....	708
Tabelle 4-444: Liste der im Studienregist International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - weiteren Untersuchungen - Anwendungsgebiet	710
Tabelle 4-445: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer.....	728
Tabelle 4-446: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer.....	744
Tabelle 4-447: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer.....	751
Tabelle 4-448: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP), aber ausgeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer.....	753
Tabelle 4-449 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMPAACT (P1093)	771
Tabelle 4-450 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING112276 (SPRING-1).....	776
Tabelle 4-451 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING114467 (SINGLE).....	786
Tabelle 4-452 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING111762 (SAILING).....	795
Tabelle 4-453 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OSTEODOLU (NCT01966822)	807
Tabelle 4-454 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMPAACT (P1093)	813
Tabelle 4-455 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING112276 (SPRING-1).....	824
Tabelle 4-456 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING114467 (SINGLE).....	831
Tabelle 4-457 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING111762 (SAILING)	839

Tabelle 4-458 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OSTEODOLU (NCT01966822)	846

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	108
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet	118
Abbildung 4-4: Virologisches Ansprechen definiert als Viruslast <50 HIV RNA Kopien/ml über die Studienzeit – AT Population	130
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer.....	165
Abbildung 4-6: MSDF (Snapshot) Algorithmus	184
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	188
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	193
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für „Mortalität bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	228
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	233
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	237
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	242
Abbildung 4-13: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	247
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei	

nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	252
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	256
Abbildung 4-16: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	261
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	265
Abbildung 4-18: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	276
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	280
Abbildung 4-20: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	285
Abbildung 4-21: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	289
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	307
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	311
Abbildung 4-24: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	316
Abbildung 4-25: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten;	

Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	320
Abbildung 4-26: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	325
Abbildung 4-27: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	329
Abbildung 4-28: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	334
Abbildung 4-29: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	338
Abbildung 4-30: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	343
Abbildung 4-31: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	347
Abbildung 4-32: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	352
Abbildung 4-33: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	356
Abbildung 4-34: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	373
Abbildung 4-35: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	374
Abbildung 4-36: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline	

Viruslast ≤ 100.000 ; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	375
Abbildung 4-37: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast > 100.000 ; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	376
Abbildung 4-38: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	383
Abbildung 4-39: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	384
Abbildung 4-40: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	385
Abbildung 4-41: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	386
Abbildung 4-42: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	387
Abbildung 4-43: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	388
Abbildung 4-44: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	394
Abbildung 4-45: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	395
Abbildung 4-46: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	396
Abbildung 4-47: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche	

Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	397
Abbildung 4-48: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	411
Abbildung 4-49: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	412
Abbildung 4-50: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	418
Abbildung 4-51: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	419
Abbildung 4-52: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	425
Abbildung 4-53: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	426
Abbildung 4-54: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	427
Abbildung 4-55: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	428
Abbildung 4-56: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	434
Abbildung 4-57: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	435
Abbildung 4-58: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Weiße;	

Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	436
Abbildung 4-59: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	437
Abbildung 4-60: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter <36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	451
Abbildung 4-61: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	452
Abbildung 4-62: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	486
Abbildung 4-63: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	487
Abbildung 4-64: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	493
Abbildung 4-65: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	494
Abbildung 4-66: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter <36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	501
Abbildung 4-67: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	502
Abbildung 4-68: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	503
Abbildung 4-69: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche	

Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	504
Abbildung 4-70: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter <36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	510
Abbildung 4-71: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	511
Abbildung 4-72: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	517
Abbildung 4-73: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	518
Abbildung 4-74: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	524
Abbildung 4-75: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	525
Abbildung 4-76: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter <36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	535
Abbildung 4-77: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	536
Abbildung 4-78: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast ≤100.000 Kopien/ml; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	537
Abbildung 4-79: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter <36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	552
Abbildung 4-80: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥36 Jahre;	

Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	553
Abbildung 4-81: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	554
Abbildung 4-82: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast ≤ 100.000 ; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	555
Abbildung 4-83: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	556
Abbildung 4-84: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	562
Abbildung 4-85: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	563
Abbildung 4-86: Flowchart Studie IMPAACT (P1093)	775
Abbildung 4-87: Flowchart der Phase IIb-Studie ING112276 (SPRING-1)	785
Abbildung 4-88: Flowchart der Phase III-Studie ING114467 (SINGLE)	794
Abbildung 4-89: Flowchart der Phase III-Studie ING111762 (SAILING)	806
Abbildung 4-90: Flowchart der Studie OSTEODOLU (NCT01966822)	811

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ART	Antiretrovirale Therapie
AUC	Area under the curve
BID	Zweimal tägliche Einnahme
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DNDi	Drugs für Neglected Diseases Initiative
DRV/r	Darunavir/Ritonavir
DTG	Dolutegravir
eCRF	electronic Case Report Form
EFV	Efavirenz
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions (5 Dimensionen umfassender Fragebogen zur Lebensqualität (Euroquol))
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FosAPV/r	Fosamprenavir/Rintonavir
FTC	Emtricitabin
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

GSK	GlaxoSmithKline
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
INI	Integrase-Inhibitor
IQR	Interquartilsabstand
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mg	Milligramm
Min	Minimum
ml	Milliliter
mL	Milliliter
MRSA	Multi-resistenter Staphylococcus aureus
MSDF	Missing, Switch or Discontinuation = Failure
MTC	Mixed Treatment Comparison
MVC	Maraviroc
n	Number / Anzahl
N	Total Number / Gesamtanzahl
ng	Nanogramm
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
OR	Odds Ratio
p	p-Wert

PDVF	Protocol defined virologic failure
PI	Protease-Inhibitor
PIP	Paediatric Investigation Plan
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QD	quaque die (einmal tägliche Einnahme)
RAL	Raltegravir
RCT	Randomized Controlled Trial
RNA	Ribonukleinsäure
RPV	Rilpivirin
RR	Relatives Risiko
RTV	Ritonavir
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDM	Symptom Distress Module
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat)
TLOVR	Time of Loss of Virologic Response
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Die HIV-Infektion von Kindern wurde 2011 von der Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) offiziell als vernachlässigte Erkrankung anerkannt (¹DNDi, 2016). Kinder bilden eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe (²EP, 2001). Aus diesem Grund ist es von großer Bedeutung, auch für diese Gruppe geprüfte Arzneimittel mit einer hohen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zu entwickeln. Der therapeutische Bedarf an hochwirksamen ART ist insbesondere für Kinder sehr hoch.

Von besonderer Bedeutung in der Behandlung von Kindern sind Überlegungen zu Resistenzen gegenüber HIV-Medikamenten, weil sie das Risiko eines Therapieversagens stark erhöhen. Da die Wahrscheinlichkeit, eine Arzneimittelresistenz zu entwickeln, mit der Dauer der Behandlung ansteigt, haben Patienten, die bereits seit dem Säuglings- oder Kleinkindalter behandelt werden, ein größeres Resistenzrisiko als diejenigen mit Therapiebeginn im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter (³Fitzgerald, et al., 2013). Etwa 90% der weltweit infizierten Kinder akquirieren das HI-Virus von ihrer HIV-positiven Mutter während der Schwangerschaft, der Geburt oder beim Stillen (Mutter-Kind-Übertragung). Jüngere Kinder, die trotz einer antiretroviralen Behandlung zur HIV-Transmissionsprophylaxe intrauterin oder nach der Geburt infiziert worden sind, können Träger eines HI-Virus sein, das gegen die herkömmlichen Medikamente resistent ist und benötigen daher neue Optionen (¹DNDi, 2016).

Trotz einiger bereits existierender pharmakologischer Therapien für HIV-infizierte Kinder von ≥ 6 bis <12 Jahren ist die Verfügbarkeit neuer Wirkstoffe erforderlich. Insbesondere das Auftreten von Resistenzen macht häufig einen Therapiewechsel notwendig und zeigt den Bedarf an neuen Substanzen mit geringerem Resistenzrisiko bei besserer Verträglichkeit. Weiterhin werden für Kinder spezielle Darreichungsformen benötigt, die für die verschiedenen Altersstufen und Gewichtsklassen einfach verordnet und von den Kindern einfach eingenommen werden können. Nur wenige moderne antiretrovirale Medikamente sind jedoch für Kinder zugelassen (⁴DAIG, et al., 2013; ⁵Abbvie Ltd., 2016; ⁶Abbvie Ltd., 2016; ⁷Abbvie Ltd., 2016; ⁸Abbvie Ltd., 2016; ⁹Abbvie Ltd., 2016; ¹⁰Boehringer Ingelheim International GmbH, 2016; ¹¹Boehringer Ingelheim International GmbH, 2016; ¹²Boehringer Ingelheim International GmbH, 2016; ¹³BMS, 2016; ¹⁴BMS, 2016; ¹⁵BMS, 2016; ¹⁶BMS, 2016; ¹⁷BMS, 2016; ¹⁸Gilead Sciences Intl Ltd, 2016; ¹⁹Gilead Sciences Intl Ltd, 2016; ²⁰Gilead Sciences Intl Ltd, 2016; ²¹Gilead Sciences Intl Ltd, 2016; ²²Gilead Sciences Intl Ltd, 2016; ²³Gilead Sciences Intl Ltd, 2016; ²⁴Janssen-Cilag International NV, 2016; ²⁵Janssen-Cilag International NV, 2016; ²⁶Janssen-Cilag International NV, 2016; ²⁷Janssen-Cilag International NV, 2016; ²⁸MSD, 2014; ²⁹MSD, 2014; ³⁰Roche Registration Limited, 2015; ³¹ViiV, 2016; ³²ViiV, 2016; ³³ViiV, 2016; ³⁴ViiV, 2016; ³⁵ViiV, 2017).

Hier wird insbesondere die Entwicklung von Therapieoptionen angestrebt mit dem Ziel einer effektiven ART mit einer höheren genetischen Barriere und einem besseren pharmakologischen Profil (³⁶Serrao, et al., 2009), wobei Integrase-Inhibitoren aufgrund ihres

Profils zunehmend zur präferierte Therapieoption werden. Unter den bereits verfügbaren Integrase-Inhibitoren weist Dolutegravir nach heutigem Wissensstand eine höhere Resistenzbarriere auf als andere Integrase-Inhibitoren (³⁷Hightower, et al., 2011).

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist der Nachweis und die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens des Integrase-Inhibitors Dolutegravir zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) bei Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren.

Bei dem im vorliegenden Dossier zu bewertenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Erweiterung des ursprünglichen Anwendungsgebietes bezüglich des Alters der Zielpopulation (Absenkung der Altersgrenze von ≥ 12 Jahren auf ≥ 6 Jahren). Der Zusatznutzen von Dolutegravir bei erwachsenen Patienten wurde bereits im Beschluss vom 07.08.2014 (³⁸G-BA, 2014) festgestellt und ist nicht unmittelbarer Gegenstand dieses Nutzendossiers, er stellt jedoch die Basis für einen Evidenztransfer des Zusatznutzens von HIV-1-infizierten Erwachsenen auf HIV-1-infizierte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren dar.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet, Behandlung von HIV-1-Infektionen bei Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren, hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir bestimmt:

1. für nicht-vorbehandelte HIV-1-infizierte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren:
eine antiretrovirale Therapie aus
 - 2 NRTI (Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin) und
 - einem NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin) oder einem Protease-Inhibitor (Lopinavir oder Atazanavir oder Darunavir, jeweils in Kombination mit Ritonavir).
2. für vorbehandelte HIV-1-infizierte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren:
 - eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Datenquellen

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind dem pU nach Durchführung der Recherche (siehe Abschnitt 4.3.2.2) keine RCT bekannt, welche Dolutegravir als Intervention in der hier relevanten Patientenpopulation untersucht. Deswegen werden zur Nutzenbewertung auch Studien eines geringeren Evidenzlevels in Betracht gezogen, sofern sie die Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen im Anwendungsgebiet oder für den Evidenztransfer erfüllen.

Zur Bewertung der Fragestellung wurde die offene, einarmige Phase I/II Zulassungsstudie IMPAACT (P1093) herangezogen.

Für den Evidenztransfer wurde zusätzlich die Evidenz aus dem Nutzendossier von Dolutegravir bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von ≥ 12 Jahren (³⁹ViiV, 2014) herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden insgesamt drei Suchen, zwei separate für das Anwendungsgebiet, sowie eine für den Evidenztransfer durchgeführt, um relevante Studien zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Dolutegravir zu identifizieren.

In der ersten Suche nach RCTs für das Anwendungsgebiet konnte keine entsprechende Studie identifiziert werden. Deshalb wurde eine zweite Suche durchgeführt um Studien eines geringeren Evidenzlevels zu finden.

Für den Evidenztransfer wurde eine weitere Suche im Anwendungsgebiet für Erwachsene durchgeführt.

Nähere Details zu den verwendeten Ein-/Ausschlusskriterien sind im Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

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

Das Verzerrungspotenzial aller für die Bewertung und den Evidenztransfer identifizierten und herangezogenen Studien wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt und im Anhang 4-F dargestellt.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik aller für die Bewertung und den Evidenztransfer herangezogenen Studien erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E).

Die Studienpopulationen werden anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben. Verzerrungsaspekte werden endpunktübergreifend auf Studienebene und endpunktspezifisch bewertet. Die Bewertung folgt den Vorgaben der Dossievorlage. Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte bzw. Messinstrumente werden überprüft und diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Evidenztransfer

Kinder bilden eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe (²EP, 2001). Aus diesem Grund ist es von großer Bedeutung, auch für diese Gruppe geprüfte Arzneimittel mit einer hohen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zu entwickeln. Der therapeutische Bedarf an hochwirksamen ART ist insbesondere für Kinder sehr hoch.

Um den Besonderheiten der Kinderpopulation Rechnung zu tragen und jegliche Verzögerung in der Entwicklung neuer Therapieoptionen für diese Patientengruppe zu vermeiden, sollten gemäß *International Conference on Harmonisation (ICH) Guideline* und *EG-Verordnung 1901/2006* neue und verbesserte Therapieoptionen auf Basis von ethisch vertretbaren und qualitativ hochwertigen Forschungsarbeiten entwickelt werden, jedoch ohne die paediatrische Bevölkerungsgruppe unnötigen klinischen Prüfungen zu unterziehen (⁴⁰EMA, 2001;⁴¹EP, 2006;⁴²EMA, 2016). Hier bedarf es einer Abwägung zwischen der Zumutbarkeit einer Wirksamkeitsstudie an Kindern einerseits, insbesondere aufgrund ethischer und operativer Gesichtspunkten, und einem möglichen signifikanten Erkenntnisgewinn andererseits (⁴³Lehmann, et al., 2009).

Gemäß *EMA Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection* (⁴²EMA, 2016) und der *Note for guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population* (⁴⁰EMA, 2001) sind Nachweise der antiretroviralen Wirksamkeit von HIV-Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen nicht gefordert („A specific demonstration of antiviral efficacy in paediatric patients is not required“, S. 16 *EMA Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection*), wenn eine ähnliche Medikamentenexposition wie bei Erwachsenen erzielt werden kann.

HIV-Medikamente zielen auf virale Moleküle ab, die nicht Bestandteil des menschlichen Organismus sind. Daher ist zu erwarten, dass der Pharmakokinetik-Pharmakodynamik-Zusammenhang zwischen der Exposition und der antiviralen Aktivität in der Population der Erwachsenen und der Kinder bzw. Jugendlichen ähnlich ist (⁴²EMA, 2016). Sowohl Richtlinien der FDA als auch Leitlinien zur HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen stellen dar, dass die Histo- und Molekularpathologie bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie die von erwachsenen Patienten ist und dass die Effekte einer antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit denen bei Erwachsenen vergleichbar sind (⁴⁴FDA, 2015;⁴⁵OARAC, 2016).

Davon ausgehend können Wirksamkeitsdaten von erwachsenen Patienten auf Kinder und Jugendliche übertragen werden (⁴⁰EMA, 2001).

Die in diesem Dossier beschriebene Zulassungserweiterung umfasst Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis <12 Jahren und beruht auf einem paediatric investigation plan (PIP) (⁴⁶EMA, 2015), der im Einklang mit der *EMA Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection* und der *Note for guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population* ist. Dieser PIP sieht bis zum Jahr 2019 eine sequentielle, angemessene Untersuchung von Dolutegravir für Kinder und Säuglinge vor.

Die dazu konzipierte klinische Studie, IMPAACT (P1093) zu Dolutegravir für die pädiatrische Population umfasst unter anderem pharmakokinetische Untersuchungen, in denen die Medikamentenexposition bei Kindern und Jugendlichen der bei Erwachsenen angeglichen und die Sicherheit überprüft wird (⁴⁷Viani, et al., 2015). Diese kommt zu dem

Ergebnis, dass eine Dosierung der Dolutegravir-Tabletten (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) auf Basis des Körpergewichts bei Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 15 kg zu einer Exposition führt, die mit der bei Erwachsenen (50 mg) beobachteten vergleichbar ist (³⁵ViiV, 2017).

Die Zulassung von Dolutegravir für Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren basiert somit auf Wirksamkeitsdaten aus Phase-III-Studien zu Dolutegravir bei Erwachsenen in Verbindung mit Untersuchungen der Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Sicherheit bei Kindern im Rahmen der pädiatrischen IMPAACT (P1093)-Studie (³⁵ViiV, 2017). Ein Vorgang, der von der EMA als nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und angemessen angesehen wird, zumal zu bedenken ist, dass sich die Anzahl der HIV-positiven Kinder in dieser Altersgruppe in Deutschland auf lediglich 110 Kinder für die GKV-Zielpopulation beschränkt. Eine umfassendere Untersuchung nach den üblichen methodischen Standards der Population der Erwachsenen ist somit aus Sicht der EMA weder wissenschaftlich erforderlich, noch wäre sie angemessen, um das Ziel der schnellstmöglichen Zulassungserweiterung einer qualitativ hochwertigen, wirksamen und sicheren HIV-Therapie auf diese vulnerable Population zu unterstützen. Die Studienergebnisse für Erwachsene wurden bereits mit dem Erstzulassungsantrag für Dolutegravir vorgelegt und auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden entsprechend die vorliegenden Ergebnisse aus der offenen, einarmigen Phase I/II Zulassungsstudie IMPAACT (P1093), sowie, als Basis für den Evidenztransfer, die im Rahmen der Nutzenbewertung von Dolutegravir bei erwachsenen Patienten (³⁸G-BA, 2014) akzeptierten Ergebnisse der RCTs ING112276 (SPRING-1), ING114467 (SINGLE) und ING111762 (SAILING), herangezogen. Die bei der Literaturrecherche für den Evidenztransfer identifizierte Studie OSTEODOLU (NCT01966822) stellt neu generierte Evidenz für Dolutegravir bei vorbehandelten Patienten dar. Diese hat jedoch keinen Einfluss auf die bereits getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen von Dolutegravir.

In der folgenden Übersicht werden die Ergebnisse aus der einarmigen, multizentrischen, offenen, Studie IMPAACT (P1093) tabellarisch zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie IMPAACT (P1093) im Anwendungsgebiet auf Endpunktebene

Studie IMPAACT (P1093)		
Endpunkt	Parameter	Ergebnisse (AT)
Mortalität (N=23)		
Todesfälle	Anzahl n (%)	0
Morbidität (N=23)		

Studie IMPAACT (P1093)		
Endpunkt	Parameter	Ergebnisse (AT)
Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml) zu Woche 24	Anzahl der Patienten mit virologischem Ansprechen Anteil Patienten (%) (95% Konfidenzintervall)	14 60,9% (38,5, 80,3)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (absolut) zu Woche 24	Anzahl der Patienten Median (Min-Max) (Zellen/mm ³)	21 209,00 (-462,00-725,00)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (relativ) zu Woche 24	Anzahl der Patienten Median (Min-Max) (%)	21 8,00 (-4,50-21,00)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (absolut) zu Woche 48	Anzahl der Patienten Median (Min-Max) (Zellen/mm ³)	15 373,00 (-441,00-980,00)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (relativ) zu Woche 48	Anzahl der Patienten Median (Min-Max) (%)	15 9,00 (-0,50-26,00)
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	Patienten mit Resistenzen n (%) Mutation	1 (4,3) S230N*
Unerwünschte Ereignisse (N=23)		
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Anzahl** n (%)	22 (95,7)
Unerwünschte Ereignisse Schweregrad 3-4	Anzahl** n (%)	2 (8,7)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Anzahl** n (%)	3 (13,0)
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Anzahl** n (%)	0
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Überempfindlichkeit und Hautausschlag:	Anzahl** n (%)	1 (4,3)
Leber- und Gallenerkrankungen:	Anzahl** n (%)	1 (4,3)
Psychiatrische Erkrankungen (einschließlich Suizidalität)	Anzahl** n (%)	3 (13,0)
Gastrointestinale Erkrankungen	Anzahl** n (%)	10 (43,5)

Studie IMPAACT (P1093)		
Endpunkt	Parameter	Ergebnisse (AT)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Anzahl** n (%)	3 (13,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Anzahl** n (%)	2 (8,7)
*Mutation S230N wird als nicht resistenzvermittelnd eingestuft		
**Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis		

Im Vergleich zu erwachsenen Patienten zeigten sich in der Kohorte der Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren keine neuen Sicherheitsaspekte. Die Gabe von Dolutegravir, in einer Dosierung von ca. 1 mg/kg Körpergewicht einmal täglich war in Kombination, mit einer optimierten Background Therapie gut verträglich.

Die pharmakokinetischen Ergebnisse der Studie IMPAACT (P1093) zeigten, dass eine gewichtsadaptierte Dosierung der Dolutegravir Tabletten (ca. 1 mg/kg einmal täglich) bei Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren in Wirkstoffspiegeln im Bereich der vordefinierten, an den pharmakologischen Zielgrößen bei erwachsenen Patienten angelegten Zielgrößen für die AUC₂₄ und C_{24h} resultieren. Das geometrische Mittel waren in dieser Studie für die AUC₂₄ 50,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (vordefinierte Zielgröße: 37 bis 67 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) und für die C_{24h} 926 ng/mL (vordefinierte Zielgröße 770 bis 2260 ng/mL). Die Wirkstoffexposition war somit vergleichbar mit den Wirkstoffspiegeln, die in den Studien mit Erwachsenen beobachtet wurden. Ein Evidenztransfer hinsichtlich der Wirksamkeitsparameter von den RCTs in denen Dolutegravir bei Erwachsenen eingesetzt wurde, ist deshalb legitim.

Der Evidenztransfer beruht auf dem Zusatznutzen von Dolutegravir bei erwachsenen Patienten der im Beschluss vom 07.08.2014 (³⁸G-BA, 2014) festgestellt wurde. Dort wurden die im Nutzendossier (³⁹ViiV, 2014) präsentierten Ergebnisse der RCTs ING112276 (SPRING-1), ING114467 (SINGLE) und ING111762 (SAILING) bewertet. Diese sind in diesem Dossier unter 4.3.2.3.2.3 dargestellt und in den folgenden beiden Tabellen zusammengefasst:

Tabelle 4-2: Ergebnisse der RCTs ING114467 (SINGLE) und ING112276 (SPRING-1) aus
Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer auf Endpunktebene – nicht-vorbehandelte
Patienten

Meta-Analyse* (SPRING-1 & SINGLE)	Nicht-vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 96 OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	1,79 [1,25-2,58], p=0,002
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96	SPRING-1: 2,95 [1,02-8,35], p=0,046 SINGLE: 1,44 [1,06-1,97], p=0,020 Meta-Analyse: 1,70 [0,95-3,05], p=0,074
Weißer	1,75 [0,05-6,11], p=0,380
Nicht-Weißer	2,68 [1,57-4,59], p<0,001
Baseline Viruslast ≤100.000 Kopien/ml	2,13 [1,37-3,29], p<0,001
Baseline Viruslast >100.000 Kopien/ml	0,80 [0,46-1,39], p=0,426
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	SINGLE: 3,04 [0,12-74,93], p=0,496
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI	SINGLE: 0,07 [0,004-1,17], p=0,064
Lebensqualität: EQ-5D Utility Score (Hedges'g)	SINGLE: -0,08 [-0,24-0,08], p=0,317
Lebensqualität: EQ-5D Thermometer Score (Hedges'g)	SINGLE: 0,01[-0,15-0,17], p=0,900
Lebensqualität: SDM Symptom Bother Score (Hedges'g)	SINGLE: 0,04 [-0,12-0,21], p=0,596
Lebensqualität: SDM Symptom Count (Hedges'g)	SINGLE: 0,06 [-0,11-0,22], p=0,501
Mortalität	0,74 [0,05-10,35], p=0,820
Unerwünschte Ereignisse	0,65 [0,40-1,06], p=0,082
≤36 Jahre	1,10 [0,54-2,26], p=0,793
>36 Jahre	0,40 [0,20-0,81], p=0,011
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche)	0,89 [0,60-1,33], p=0,569
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,26 [0,15-0,46], p<0,001
Gastrointestinale Störungen	1,00 [0,77-1,29], p=1,000
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen	SINGLE: 0,40 [0,08-2,08], p=0,278
Hautausschlag	0,34 [0,22-0,52], p<0,001
Hepatobiliäre Störungen	0,40 [0,18-0,88], p=0,022
Renale Störungen	SINGLE: 1,22 [0,37-4,02], p=0,747
Torsade de Pointes	SINGLE: 0,50 [0,15-1,68], p=0,262
ZNS Störungen	0,37 [0,28-0,48], p<0,001
Männer	0,30 [0,22-0,42], p<0,001
Frauen	1,09 [0,56-2,15], p=0,798

Meta-Analyse* (SPRING-1 & SINGLE)	Nicht-vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 96 OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert
Psychiatrische Störungen	0,63 [0,38-1,03], p=0,065
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	1,15 [0,85-1,56], p=0,359
Kardiovaskuläre Störungen	1,47 [0,62-3,47], p=0,384
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,12 [0,55-2,28], p=0,752
Neoplasmen	1,09 [0,57-2,08], p=0,799

Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

* Modell mit zufälligen Effekten

Tabelle 4-3: Ergebnisse der RCT ING111762 (SAILING) aus Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer auf Endpunktebene — vorbehandelte Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern

ING111762 (SAILING)	Vorbehandelte Patienten ohne INI-Resistenzen Ergebnisse zu/bis Woche 48
	OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert
Viruslast <50 Kopien/ml	1,39 [1,01-1,90], p=0,041
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	0,23 [0,08-0,69], p=0,009
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI	0,33 [0,11-1,04], p=0,059
Lebensqualität: EQ-5D Utility Score (Hedges'g)	0,09 [-0,08-0,25], p=0,299
Lebensqualität: EQ-5D Thermometer Score (Hedges'g)	0,18 [0,01-0,34], p=0,034
Mortalität	0,14 [0,01-2,81], p=0,201
Unerwünschte Ereignisse	0,97 [0,68-1,38], p=0,851
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche)	0,80 [0,50-1,29], p=0,365
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,54 [0,21-1,36], p=0,190
Gastrointestinale Störungen	1,15 [0,85-1,57], p=0,359
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen	keine Ereignisse berichtet
Hautausschlag	0,84 [0,46-1,53], p=0,575
Hepatobiliäre Störungen	1,79 [0,84-3,83], p=0,131
Renale Störungen	0,62 [0,28-1,39], p=0,249
Torsade de Pointes	0,34 [0,04-3,25], p=0,346
ZNS Störungen	0,78 [0,53-1,14], p=0,202
≤50 Jahre	0,98 [0,63-1,52], p=0,915
>50 Jahre	0,38 [0,17-0,85], p=0,019
Weißer	1,18 [0,68-2,05], p=0,560
Nicht-Weißer	0,53 [0,30-0,91], p=0,022
Psychiatrische Störungen	1,27 [0,82-1,97], p=0,292
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	0,67 [0,45-0,995], p=0,047
Kardiovaskuläre Störungen	0,62 [0,25-1,50], p=0,287
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,32 [0,65-2,70], p=0,446
Neoplasmen	1,09 [0,53-2,22], p=0,820

Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

Basierend auf diesen Ergebnissen, wurde mit dem Beschluss vom 7. August 2014 (⁴⁸G-BA, 2014) der Zusatznutzen von Dolutegravir bei Erwachsenen festgestellt, der für den Evidenztransfer herangezogen wird.

Die Studie OSTEODOLU (NCT01966822) zeigt weitere, kürzlich publizierte, Evidenz für Dolutegravir im Vergleich zu Ritonavir geboosterten Protease-Inhibitoren bei virologisch supprimierten HIV-infizierten Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose.

Tabelle 4-4: Ergebnisse der Studie OSTEODOLU (NCT01966822) aus Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU auf Endpunktebene

Studie OSTEODOLU (NCT01966822)		
Ergebnisse zu Woche 48		
Endpunkt	Dolutegravir	PI/Ritanovir
N	37	36
Mortalität n (%)	0	0
Anteil virologisch supprimierter Patienten % (95%-KI)	97,3 (84,19; 99,86)	91,7 (76,41; 97,82)
CD4 Zellen (Zellen/mm ³) Median (IQR) p-Wert	546 (470; 698) 0,158	628 (445; 931)
CD4 Zellen (%) Median (IQR) p-Wert	29 (23; 36) 0,878	29 (22; 33)
Unerwünschte Ereignisse die zum Studienabbruch führten n (%)	0	1 (2,8)
KI=Konfidenzintervall		

Die mit der Studie OSTEODOLU (NCT01966822) neu generierte Evidenz für Dolutegravir bei vorbehandelten Patienten hat keinen Einfluss auf die bereits getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen von Dolutegravir.

Analog zur oben beschriebenen Einschätzung der Zulassungsbehörden bezüglich der Zulässigkeit der Extrapolation der vorhandenen Studiendaten bei Erwachsenen und unter Berücksichtigung der Besonderheiten und Limitierungen bei der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien, sollte in diesem spezifischen Fall sowohl die neue Evidenz aus der pädiatrischen Studie, als auch der entsprechende Zusatznutzen für HIV-1-infizierte Erwachsene auf Basis des G-BA Beschlusses zu Tivicay[®] vom 07.08.2014 (³⁸G-BA, 2014) berücksichtigt werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusatznutzen für nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren

Für nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Kinder stellt sich die Situation bezüglich der vom G-BA festgelegten ZVT wie folgt dar:

Tabelle 4-5: Zweckmäßige Vergleichstherapien für nicht vorbehandelte Kinder und Erwachsene

ZVT für nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren	ZVT für nicht vorbehandelte Erwachsene, Stand Aug 2014
Eine antiretrovirale Therapie aus • 2 NRTI (Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin) und • einem NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin) oder einem Protease-Inhibitor (Lopinavir oder Atazanavir oder Darunavir, jeweils in Kombination mit Ritonavir),	Eine antiretrovirale Therapie aus • 2 NRTI (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) und Efavirenz

Der G-BA hat in seinem Beschluss vom 07.08.2014 (⁴⁸G-BA, 2014) folgenden Zusatznutzen für nicht vorbehandelte Erwachsene festgestellt:

„nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Für nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene liegt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin), vor.

Begründung:

Aussagesicherheit

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Beleg“ eingeordnet. Die Einstufung als „Beleg“ begründet sich zum einen vor dem Hintergrund, dass die Nutzenbewertung auf der Basis der Ergebnisse von zwei randomisierten, kontrollierten Studien erfolgt. Dabei handelt es sich um die Phase IIb-Dosisfindungsstudie SPRING-1 sowie um die Phase III-Studie SINGLE. Beide Studien weisen zudem aufgrund eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, der Evidenzstufe Ia sowie der Validität der bewertungsrelevanten Endpunkte eine hohe Aussagekraft und somit hohe Ergebnissicherheit auf.

Ausmaß des Zusatznutzens

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Dolutegravir für nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene, die mit dem humanen

Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin), handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da vor dem Hintergrund des Erkrankungsverlaufes mit der Erfordernis einer lebenslangen Therapie hinsichtlich der bewertungsrelevanten Endpunkte virologisches Ansprechen, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Hautausschlag sowie Erkrankungen des Nervensystems (SOC) eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens beziehungsweise eine klinisch bedeutsame Abschwächung nicht schwerwiegender sowie schwerer Nebenwirkungen erzielt wird.“

Die diesem Beschluss zugrunde liegende Evidenz aus dem Nutzendossier von Dolutegravir bei Erwachsenen wird für den Evidenztransfer im Rahmen dieses Dossiers herangezogen. Der Vollständigkeit halber werden wichtige Aspekte der seit dem 19. August 2014 vorliegenden 144-Wochen Daten der SINGLE-Studie kurz beschrieben. Zusammenfassend gilt, dass die Daten in den bewertungsrelevanten Endpunkten mit der bereits bewerteten Evidenz zu Woche 48 und Woche 96 qualitativ übereinstimmen:

Wie bereits nach 48 und 96 Wochen zeigt sich auch für die Analyse der Viruslast nach 144 Wochen ein deutlicher Vorteil von DTG gegenüber EFV. Der Anteil der Patienten, die zu Woche 144 auf die Therapie ansprechen, d.h. deren Viruslast <50 Kopien/ml ist, liegt im DTG-Arm nach wie vor statistisch signifikant höher als unter EFV (ITT-E: 71% vs. 63% [95% KI 1,9-14,6]). Dies belegt eine über 144 Wochen andauernde überlegene Wirksamkeit von DTG im Vergleich zu EFV.

Zwischen Woche 48 und Woche 144 sind keine neuen INI-Resistenzen in der Studie aufgetreten. Basierend auf diesen Daten kann geschlossen werden, dass bei zunehmender Behandlungsdauer die Rate der Patienten mit virologischem Versagen wegen Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmern nicht ansteigt. Dies ist für den Aspekt einer Langzeittherapie, die möglichst Therapiewechsel wegen virologischem Versagen minimieren sollte, eine wichtige Aussage.

Die Rate der Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse bis Woche 144 ihre Teilnahme an der Studie abbrechen, ist - wie schon in der 48- und 96-Wochen-Analyse - unter DTG deutlich geringer als unter EFV (4% vs. 14%). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Die Wahrscheinlichkeit einen Hautausschlag unter der DTG-Therapie zu entwickeln ist nach 144 Wochen erneut signifikant geringer als unter EFV (RR 0,35 [95% KI 0,22-0,56]). Weiterhin traten ZNS-Ereignisse wie Schwindel, Abnorme Träume und Schläfrigkeit

signifikant weniger häufiger auf (RR für Schwindel: 0,28 [0,21-0,39]; RR für Abnorme Träume: 0,44 [0,30-0,65] und RR für Somnolenz: 0,42 [0,20-0,87]).

Nach 96 Wochen wurde die SINGLE-Studie in einem „open-label“ Design ein weiteres Jahr fortgeführt. Die 144-Wochen-Daten sind in bewertungsrelevanten Endpunkten qualitativ vergleichbar mit den 48- und 96-Wochen-Daten und unterstützen die belegte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von DTG gegenüber EFV.

Aus der durch die EMA anerkannten Übertragbarkeit der Wirksamkeitsdaten von Erwachsenen auf Kinder ergibt sich nach Auffassung von ViiV Healthcare für Dolutegravir ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** bei nicht vorbehandelten Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren.

Zusatznutzen für vorbehandelte HIV-1-infizierte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren

Für vorbehandelte Kinder stellt sich die Situation bezüglich der vom G-BA festgelegten ZVT wie folgt dar:

Tabelle 4-6: Zweckmäßige Vergleichstherapien für vorbehandelte Kinder und Erwachsene

ZVT für vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren	ZVT für vorbehandelte Erwachsene, Stand Aug. 2014
eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapie-versagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.	a) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. b) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Der G-BA hat in seinem Beschluss vom 07.08.2014 folgenden Zusatznutzen für vorbehandelte Erwachsene festgestellt:

„antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt

Für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen, vor.

Begründung:

Aussagesicherheit

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet. Die Einstufung als „Hinweis“ begründet sich zum einen vor dem Hintergrund, dass die Nutzenbewertung auf der Basis der Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie erfolgt. Dabei handelt es sich um die Phase III-Studie SAILING. Die Studie weist auf Studienebene sowie auf der Endpunktebene, mit Ausnahme des Endpunktes CD4-Zellzahl, ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Zusammen mit der Validität der für die Bewertung herangezogenen Endpunkte resultiert eine adäquate Aussagekraft und somit auch Ergebnissicherheit.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Dolutegravir für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da vor dem Hintergrund des Erkrankungsverlaufes mit der Erfordernis einer lebenslangen Therapie hinsichtlich der bewertungsrelevanten Endpunkte virologisches Ansprechen, schwere unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS) sowie Erkrankungen des Nervensystems (SOC) eine mehr als nur geringfügige Vermeidung von Nebenwirkungen erzielt wird.“

Die Operationalisierungen der ZVT bei vorbehandelten Erwachsenen, insbesondere die Unterteilung in „antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem

Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt“ und „antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt“, stellen beide wie bei den Kindern eine optimierte Therapieoption dar. Entsprechend ergibt sich nach Auffassung von ViiV Healthcare, analog zum Zusatznutzen bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, für Dolutegravir ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** bei vorbehandelten Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren.

Um der Unsicherheit aufgrund des Evidenztransfers Rechnung zu tragen, sieht ViiV Healthcare somit in beiden Fällen **einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es den Zusatznutzen von Dolutegravir bzgl. patientenrelevanter Effekte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen und zu bewerten. Die Darstellung basiert auf folgenden Komponenten:

Patientenpopulation

HIV-1-infizierte Kinder im Alter von ≥ 6 bis <12 Jahren

Intervention

Dolutegravir in Form von Filmtabletten (10 mg, 25 mg, 50 mg pro Tablette) im Rahmen einer antiretroviralen Therapie

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir ist

1. für nicht-vorbehandelte HIV-1-infizierte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahre bis <12 Jahren:

eine antiretrovirale Therapie aus

- 2 NRTI (Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin) und
 - einem NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin) oder einem Protease-Inhibitor (Lopinavir oder Atazanavir oder Darunavir, jeweils in Kombination mit Ritonavir).
2. für vorbehandelte HIV-1-infizierte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahren:
- eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Endpunkte

Die im Folgenden gelisteten Endpunkte sind aus Sicht von ViiV Healthcare als patientenrelevant zu betrachten:

Endpunkt	Im Rahmen dieses Dossiers dargestellt*
Mortalität	
• Tödliche unerwünschte Ereignisse	Ja
Morbidität	
• AIDS-definierende Ereignisse	Nein
• Virologisches Ansprechen (< 50 HIV RNA Kopien/ml)	Ja
• Virologische Non-Responder	Nein
• CD4-Zellzahl	Ja
• Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	Ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• SF-36	Nein
• EQ-5D	Nein
• Symptom Distress Module (SDM)	Nein
Nebenwirkungen	
• Unerwünschte Ereignisse	Ja

• Unerwünschte Ereignisse Schweregrad 3-4	Ja
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Ja
• Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Ja
• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Ja

* Bezieht sich auf das Vorliegen von Ergebnissen im Anwendungsgebiet (IMPAACT (P1093))

Studientyp

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind dem pU nach Durchführung der Recherche (siehe Abschnitt 4.3.2.2) keine RCT bekannt, welche Dolutegravir als Intervention in der hier relevanten Patientenpopulation untersucht. Deswegen werden zur Nutzenbewertung auch Studien eines geringeren Evidenzlevels in Betracht gezogen, sofern sie die Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen im Anwendungsgebiet oder für den Evidenztransfer (vgl. Tabelle 4-8, Tabelle 4-9) erfüllen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

RCTs

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs im Anwendungsgebiet

Einschlusskriterien	
E1	Patientenpopulation: Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren infiziert mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der neu zugelassenen Population des Arzneimittels Tivicay®. Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.
E2	Intervention: Dolutegravir in Form von Filmtabletten (10 mg, 25 mg, 50 mg pro Tablette) im Rahmen einer antiretroviralen Therapie Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.
E3	Vergleichstherapie: <u>Nicht-vorbehandelte Kinder:</u> Antiretrovirale Therapie aus 2 NRTI (Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin) und einem NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin) oder einem Protease-Inhibitor (Lopinavir oder Atazanavir oder Darunavir, jeweils in Kombination mit Ritonavir) <u>Vorbehandelte Kinder:</u> Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen Begründung: Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichstherapie ist die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (⁴⁹G-BA, 2016). Falls neben der in Einschlusskriterium E3 definierter Vergleichstherapie abweichende Therapien, die nicht im Einschlusskriterium E3 enthalten sind, verabreicht wurden, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.
E4	Endpunkte: Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunktkategorien: • Mortalität

	• Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerFO des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität Bezug genommen werden.
E5	Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) Begründung: Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (gemäß Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerFO).
E6	Studiendauer: Behandlungsdauer von mindestens 48 Wochen Begründung: Studien ab einer Dauer von 48 Wochen werden im vorliegenden Indikationsgebiet als ausreichend angesehen für die Untersuchung der Wirksamkeit (insbesondere Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml). Das wird auch durch die Leitlinie der EMA so vorgegeben (⁵⁰EMA, 2008).

Ausschlusskriterien	
A1	Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht verfügbar) Begründung: Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht, einen ausführlichen Ergebnisbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Duplikat
Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien konnten Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1-E6 nicht erfüllten.	

Weitere Untersuchungen – Anwendungsgebiet

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für Weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Einschlusskriterien	
E1	Patientenpopulation: Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren infiziert mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der neu zugelassenen Population des Arzneimittels Tivicay®. Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.
E2	Intervention: Dolutegravir in Form von Filmtabletten (10 mg, 25 mg, 50 mg pro Tablette) im Rahmen einer antiretroviralen Therapie Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.
E3	Vergleichstherapie: Keine Einschränkung Begründung: Da dem pU zum gegenwärtigen Zeitpunkt nach Durchführung der Recherche (siehe Abschnitt 4.3.2.2) keine RCTs bekannt sind, welche Dolutegravir als Intervention in der hier relevanten Patientenpopulation untersucht, werden bezüglich der Vergleichstherapie keine Einschränkungen vorgenommen, um jede mögliche Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel identifizieren zu können.
E4	Endpunkte: Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen • Mortalität • Morbidität

	• Lebensqualität Bezug genommen werden.
E5	Studientyp: Es wurde kein bestimmter Studientyp festgelegt. Begründung: Da dem pU zum gegenwärtigen Zeitpunkt nach Durchführung der Recherche (siehe Abschnitt 4.3.2.2) keine RCTs bekannt sind, welche Dolutegravir als Intervention in der hier relevanten Patientenpopulation untersucht, werden bezüglich des Studientyps keine Einschränkungen vorgenommen, um jede mögliche Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel identifizieren zu können.
E6	Studiendauer: Keine Einschränkung Begründung: Da dem pU zum gegenwärtigen Zeitpunkt nach Durchführung der Recherche (siehe Abschnitt 4.3.2.2) keine RCTs bekannt sind, welche Dolutegravir als Intervention in der hier relevanten Patientenpopulation untersucht, werden bezüglich der Studiendauer keine Einschränkungen vorgenommen, um jede mögliche Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel identifizieren zu können.

Ausschlusskriterien	
A1	Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht verfügbar) Begründung: Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht, einen ausführlichen Ergebnisbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Duplikat
Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien konnten Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1-E6 nicht erfüllten.	

Weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Einschlusskriterien	
E1	Patientenpopulation: Erwachsene, infiziert mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der ursprünglich zugelassenen Population des Arzneimittels Tivicay® mit Zusatznutzen. Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.
E2	Intervention: Dolutegravir 50 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Therapie. Für Patienten mit Resistenzen gegenüber Integrasehemmern ist eine zweimal tägliche Einnahme von jeweils 50 mg vorgesehen Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs für Erwachsene.
E3	Vergleichstherapie: <u>Nicht-vorbehandelte Patienten:</u> <u>Erwachsene:</u> Efavirenz 600 mg in Kombination mit zwei NRTI (Abacavir+Lamivudin 600/300 mg oder Tenofovir+Emtricitabin 300/200 mg) <u>Vorbehandelte Patienten:</u> <u>Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt:</u> Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen <u>Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt:</u> Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen Begründung: Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichstherapie ist die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene (³⁸G-BA,

	2014). Falls neben der in Einschlusskriterium E3 definierter Vergleichstherapie abweichende Therapien, die nicht im Einschlusskriterium E3 enthalten sind, verabreicht wurden, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.
E4	Endpunkte: Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität Bezug genommen werden.
E5	Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) Begründung: Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet‘ (gemäß Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO).
E6	Studiendauer: Behandlungsdauer von mindestens 48 Wochen Begründung: Studien ab einer Dauer von 48 Wochen werden im vorliegenden Indikationsgebiet als ausreichend angesehen für die Untersuchung der Wirksamkeit (insbesondere Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml). Das wird auch durch die Leitlinie der EMA so vorgegeben (⁵⁰EMA, 2008).

Ausschlusskriterien

A1	Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht verfügbar)

	Begründung: Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht, einen ausführlichen Ergebnisbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Duplikat
Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien konnten Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1-E6 nicht erfüllten.	

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

RCT

Für den Wirkstoff Dolutegravir (einschließlich Synonyme) wurde am 20.12.2016 eine Literaturrecherche durchgeführt. Die Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, sowie Embase durchgeführt.

Für die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials wurde die Suchoberfläche Cochrane Library verwendet. Für den Wirkstoff Dolutegravir (einschließlich Synonyme) konnten keine Medical Term (MeSH) identifiziert werden. Eine Einschränkung auf die Indikation wurde aufgrund der geringen Trefferzahl nicht vorgenommen.

Für die Datenbanken Medline und Embase wurde die Suchoberfläche Elsevier Embase verwendet. Diese Suche nutzt sowohl Emtree Terms (Embase subject headings) als auch Freitextbegriffe. Die Suche wurde zusätzlich auf die Indikation HIV (einschließlich Synonyme) eingeschränkt. Weitere Limitierungen der Ergebnismenge wurden nicht vorgenommen.

Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A1 dargestellt.

Im Verzeichnis Anhang 4-A1 sind die RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abgelegt.

Weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Die Studienregistersuche wurde wie oben unter „RCTs“ beschrieben, durchgeführt.

Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A4.1 dargestellt.

Im Verzeichnis Anhang 4-A4.1 sind die RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abgelegt.

Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Die Studienregistersuche wurde wie oben unter „RCTs“ beschrieben, durchgeführt.

Im Verzeichnis Anhang 4-A4.2 sind die RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abgelegt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

RCTs

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff Dolutegravir in folgenden Studienregistern durchgeführt

- clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (PharmNet.Bund)

Es wurde jeweils nach dem Wirkstoff „Dolutegravir“ und Synonymen gesucht. Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B1 dargestellt.

Die Studienregistersuchen erfolgten am 20.12.2016.

Im Verzeichnis Anhang 4-B1 sind die RIS-Dateien zur Studienregisterrecherche abgelegt.

Weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Die Studienregistersuche wurde wie oben unter „RCTs“ beschrieben, durchgeführt.

Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B4.1 dargestellt.

Die Studienregistersuchen erfolgten am 20.12.2016

Im Verzeichnis Anhang 4-B4.1 sind die RIS-Dateien zur Studienregisterrecherche abgelegt.

Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Die Studienregistersuche wurde wie oben unter „RCTs“ beschrieben, durchgeführt.

Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B4.2 dargestellt.

Die Studienregistersuchen erfolgten am 20.12.2016.

Im Verzeichnis Anhang 4-B4.2 sind die RIS-Dateien zur Studienregisterrecherche abgelegt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

RCTs

Die über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihrer Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

Weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Die Selektion relevanter Studien für weitere Untersuchungen wurde wie oben beschrieben durchgeführt.

Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Die Selektion relevanter Studien für weitere Untersuchungen wurde wie oben beschrieben durchgeführt.

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.

RCT

Für das Anwendungsgebiet Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren konnte keine RCT identifiziert werden.

Weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der o.g. Kriterien und Aspekte anhand der Checkliste aus Anhang 4-F4.1.

Das Verzerrungspotential wird als relevant angesehen, wenn es nicht mehr gesichert erscheint, dass sich die betreffenden Ergebnisse bei Modifikation des potentiell verzerrenden Aspektes nicht qualitativ verändern könnten.

Weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F4.2. Als Basis für den Evidenztransfer wurden dort die Angaben aus den entsprechenden Abschnitten von Modul 4 des Nutzendossiers für Dolutegravir bei Patienten ab ≥ 12 Jahren übernommen (³⁹ViiV, 2014).

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Die im vorliegenden Dossier zur Bewertung vorliegende Studie hat ein einarmiges, unverblindetes Studiendesign und wird deshalb unter dem Punkt „4.3.2.3.1 Weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet“ dargestellt. Zur Darstellung des Studiendesigns im Anhang 4-E4.1 ist das CONSORT-Statement nicht ganz passend, da sich dieses auf randomisierte Studien im Parallelgruppen-Design bezieht. Da das TREND-Statement bzw. das STROBE-Statement als nicht geeignet eingeschätzt werden, folgt die Darstellung der einarmigen Studie soweit wie möglich den Anforderungen des CONSORT-Statements.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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.

Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Die Darstellung der randomisierten klinischen Studien (RCT) erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements. Die Methodik wird in Anhang 4-E4.2 mittels der einzelnen CONSORT-Items 2b bis 14 inklusive der studienspezifischen Flow-Charts beschrieben. Als Basis für den Evidenztransfer wurden dort die Angaben aus den entsprechenden Abschnitten von Modul 4 des Nutzendossiers für Dolutegravir bei Patienten ab ≥ 12 Jahren übernommen (³⁹ViiV, 2014).

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.

Weitere Untersuchungen - AnwendungsgebietPatientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie werden folgende Baseline-Patientencharakteristika im Dossier dargestellt:

- Alter (Jahre)
- Geschlecht
- Gewicht (kg)
- Rasse
- Ethnizität
- Plasma HIV RNA (Kopien/ml)
- Plasma HIV RNA (log10 Kopien/ml)

- CD4-Zellzahl (Zellen/mm³)
- CD4-Zellen (Prozent)
- CD8-Zellzahl (Zellen/mm³)
- CD8-Zellen (Prozent)
- CDC HIV Kategorie C oder HIV Stadium 3
- Vorbehandlung mit antiretroviraler Therapie

Darüber hinaus enthält der Studienbericht der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie weitere Daten zu Baseline-Charakteristika.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der folgenden Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-10: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt	Details
Mortalität • Tödliche unerwünschte Ereignisse	Deskriptive Auswertung
Morbidität • Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml) • CD4-Zellzahl • Resistenzbildung	Deskriptive Auswertung Deskriptive Auswertung Deskriptive Auswertung
Nebenwirkungen • Unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse Schweregrad 3-4 • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Deskriptive Auswertung Deskriptive Auswertung Deskriptive Auswertung Deskriptive Auswertung Deskriptive Auswertung

Mortalität

Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität wurde definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet.

Morbidität

Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml)

Wie schon in vorangegangenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet HIV belegt, gilt das virologische Ansprechen (Absinken der Viruslast unter 50 Kopien/ml) als patientenrelevanter Endpunkt. Dies wurde vom G-BA in den Beschlüssen zu den Nutzenbewertungen insbesondere der Einzelsubstanz Dolutegravir (³⁸G-BA, 2014) anerkannt.

Das Absinken der Viruslast gilt als allgemein anerkannter Surrogatparameter für das Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen oder Tod (⁵¹EMA, 2013; ⁵²DAIG, et al., 2015). Die klinischen Studien im Anwendungsgebiet der HIV-Infektion sind generell seit Verfügbarkeit von hocheffektiven antiretroviralen Medikamenten (HAART) nicht mehr dafür ausgelegt, einen Effekt hinsichtlich verhinderter AIDS-definierender Ereignisse zu belegen.

CD4-Zellzahl

Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status; die Veränderung der CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt das immunologische Ansprechen unter einer antiretroviralen Therapie. Neben dem virologischen Ansprechen, erfasst durch die Viruslast, sollte auch immer die CD4-Zellzahl untersucht und bewertet werden (⁵³G-BA, 2004).

Resistenzbildung

Aus Sicht von ViiV Healthcare stellt - zusätzlich zu dem patientenrelevanten Endpunkt „virologisches Ansprechen“ (siehe oben) - Therapieassoziierte Resistenzmutationen einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Das Ziel einer antiretroviralen Therapie ist die nachhaltige Reduktion der Viruslast unter 50 Kopien/ml (⁵²DAIG, et al., 2015). Wird dieses Ziel aus unterschiedlichen Gründen nicht erreicht, kann eine aktive Virusreplikation mit wiederholt messbarer Viruslast zu einer Resistenzentwicklung gegen die Therapie führen. Durch die hohe virale Replikationsrate unter Selektionsdruck, durch vorliegende aber nicht zur vollständigen Suppression ausreichende Substanzspiegel, kommt es schnell zum Auftreten resistenter Virusvarianten, die nicht mehr auf einzelne Bestandteile der erforderlichen Kombinationstherapie ansprechen und die Therapieauswahl und somit auch die Wahrscheinlichkeit des Therapieerfolges der notwendigen Folgetherapie beeinträchtigt.

Durch die Archivierung des Resistenzpfades kann die Resistenz bei einer Übertragung als Primärmutation an andere Menschen weitergegeben werden, was deren Therapieoptionen von vornherein einschränkt. Die Vermeidung von Resistenzen ist daher auch ein übergeordnetes, auf Populationsebene relevantes und nicht nur patientenindividuelles Ziel. Die Bedeutung einer Resistenzvermeidung im Sinne der

Patientenversorgung ist keine HIV-spezifische Thematik und aus anderen Bereichen der Infektiologie bei Indikationen wie MRSA oder Tuberkulose bekannt.

Je nach Substanzklasse kann durch bestimmte Therapie-assoziierte Resistenzmutationen nicht nur eine einzelne Substanz, sondern die gesamte Substanzklasse betroffen sein, d.h. keine der Substanzen aus einer Substanzklasse stellt mehr eine wirksame Therapieoption dar (⁵²DAIG, et al., 2015).

Auch im deutschen Praxisalltag charakterisiert der HIV-Behandler seine Patienten regelhaft anhand ihres Resistenzstatus, da dies für die Therapieentscheidung von größter Relevanz und demnach auch patientenrelevant ist. Vor allem der klinisch vermutete oder laborchemisch erbrachte Nachweis bestimmter Resistenzmutationen ist bspw. häufig Bestandteil von Anwendungsbeschränkungen und somit des Indikationsbereichs antiretroviraler Medikamente.

Das infektiologische Grundprinzip der Einteilung von Patienten nach Empfindlichkeit bzw. Resistenz gegen antiretrovirale Substanzen bzw. –Klassen hat sich in den letzten Jahren auch bei der Zulassung antiretroviraler HIV-Medikamente etabliert. Dies spiegelt sich in allen Zulassungstexten der modernen, seit 2013 im Rahmen einer Nutzenbewertung nach §35a unterzogenen antiretroviralen Einzelsubstanzen bzw. Kombinationspräparate wider (¹⁸Gilead Sciences Intl Ltd, 2016;²¹Gilead Sciences Intl Ltd, 2016;²²Gilead Sciences Intl Ltd, 2016;²³Gilead Sciences Intl Ltd, 2016;²⁴Janssen-Cilag International NV, 2016). Exemplarisch der Zulassungstext von Genvoya: „*wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen*“ (²¹Gilead Sciences Intl Ltd, 2016, Seite 1).

Nebenwirkungen

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Dabei gibt es für die unerwünschten Ereignisse, basierend auf der Schwere, den Ursachen, sowie den Folgen der Ereignisse, eine Vielzahl an Kategorisierungen. Die folgenden Kategorien unerwünschter Ereignisse, die während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten sind, werden im Rahmen des Dossiers dargestellt:

- **Unerwünschte Ereignisse**
- **Unerwünschte Ereignisse Schweregrad 3-4**
- **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**
- **Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

Folgende Endpunkte wurden in der eingeschlossenen Studie für die relevante Kohorte IIA erhoben, jedoch nicht im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-11: Im Dossier nicht dargestellte Endpunkte der Studie IMPAACT (P1093)

Endpunkt	Begründung, warum dieser Endpunkt nicht im Dossier dargestellt wurde
Vitalzeichen (Pulsfrequenz und Blutdruck)	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation	Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse werden nicht eingeschlossen, da die Einstufung als arzneimittelbedingt als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird und sich lediglich aus der Einschätzung des Prüfarztes zur Kausalität der UE ergibt.
Unerwünschte Ereignisse Schweregrad 3-4 wegen Studienmedikation	Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse werden nicht eingeschlossen, da die Einstufung als arzneimittelbedingt als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird und sich lediglich aus der Einschätzung des Prüfarztes zur Kausalität der UE ergibt.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation	Arzneimittelbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden nicht eingeschlossen, da die Einstufung als arzneimittelbedingt als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird und sich lediglich aus der Einschätzung des Prüfarztes zur Kausalität der SUE ergibt.
Unerwünschte Ereignisse bei Laboruntersuchungen	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Unerwünschte Ereignisse bei Laboruntersuchungen Schweregrad 3-4	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Unerwünschte Ereignisse bei Laboruntersuchungen 3-4 wegen Studienmedikation	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei Laboruntersuchungen	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.

Endpunkt	Begründung, warum dieser Endpunkt nicht im Dossier dargestellt wurde
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bei Laboruntersuchungen wegen Studienmedikation	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Testergebnisse der Laboruntersuchungen	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Pharmakokinetische und pharmakodynamische Endpunkte	Diese Endpunkte sind nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um klinisch gebräuchliche Surrogatparameter.
Anzahl der Patienten mit einer Senkung der HIV RNA um $\geq 1 \log_{10}$ im Vergleich zu Baseline oder < 400 Kopien/ml	Bereits adäquat abgedeckt durch den Endpunkt virologisches Ansprechen (< 50 HIV RNA Kopien/ml)
Anzahl der Patienten mit HIV RNA < 400 Kopien/ml	Bereits adäquat abgedeckt durch den Endpunkt virologisches Ansprechen (< 50 HIV RNA Kopien/ml)
Anzahl der Patienten mit HIV RNA unter der Nachweisgrenze	Bereits adäquat abgedeckt durch den Endpunkt virologisches Ansprechen (< 50 HIV RNA Kopien/ml)
Veränderung der CD8 Zellzahl im Vergleich zu Baseline	Dieser Endpunkt ist nicht patientenrelevant, weil die Beurteilung des Immunstatus in der HIV-Therapie und die daraus abgeleiteten Therapieempfehlungen über den Surrogatparameter CD4 Zellen erfolgt. Damit ist dieser Endpunkt bereits adäquat abgedeckt durch den Endpunkt Anstieg CD4 Zellzahl im Vergleich zu Baseline.
Bewertungen des Geschmacks und der Akzeptanz von DTG	Bewertungen des Geschmacks und der Akzeptanz werden nicht eingeschlossen, da die Einstufung als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird.

Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Als Basis für den Evidenztransfer wurden hier die Angaben aus den entsprechenden Abschnitten von Modul 4 des Nutzendossiers für Dolutegravir bei Patienten ab ≥ 12 Jahren übernommen (³⁹ViiV, 2014).

Charakteristika der Studienpopulationen:

Die Charakteristika der Studienpopulationen (Patientencharakteristika) werden anhand demographischer Angaben, Krankheitslast und der Backbone-Therapie jeweils zu Studienbeginn beschrieben. Folgende Charakteristika werden dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Baseline-Viruslast

- Baseline CD4-Zellzahl
- CDC Kategorie
- Backbone-Therapie

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten:

Als patientenrelevante Endpunkte werden Ergebnisse zur Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit dargestellt. Folgende patientenrelevante Endpunkte werden dargestellt:

Wirksamkeit

Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48 und 96

Wie schon in vorangegangenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet HIV belegt, gilt das virologische Ansprechen (Absinken der Viruslast unter 50 Kopien/ml) als patientenrelevanter Endpunkt. Dies wurde vom G-BA in den Beschlüssen zu den Nutzenbewertungen der antiretroviralen Substanz Rilpivirin sowie der fixen Kombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil anerkannt (⁵⁴G-BA, 2012; ⁵⁵G-BA, 2012). Das Absinken der Viruslast gilt als allgemein anerkannter Surrogatparameter für das Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen oder Tod (⁵⁰EMA, 2008; ⁵⁶DAIG, et al., 2012; ⁵⁷IQWiG, 2012).

Die klinischen Studien im Anwendungsgebiet der HIV-Infektion sind generell seit Verfügbarkeit von hocheffektiven antiretroviralen Medikamenten (HAART) nicht mehr dafür ausgelegt, einen Effekt hinsichtlich verhinderter AIDS-definierender Ereignisse zu belegen. Hierfür sind die Ereignishäufigkeiten bei diesem langsam fortschreitenden Krankheitsverlauf im Rahmen einer Studiendauer von 48 bzw. 96 Wochen nicht ausreichend. Dies gilt in besonderem Maße für nicht-vorbehandelte Patienten. Der in klinischen Studien erhobene Endpunkt „Viruslast <50 Kopien/ml“ besitzt einen deutlich höheren prädiktiven Wert bzgl. der Verhinderung von AIDS-definierenden Ereignissen/Todesfällen, da er über die unmittelbare Studiendauer hinaus validierte Vorhersagen erlaubt. In der Darstellung der Ereignisse und der Einschätzung des Zusatznutzens wird im vorliegenden Nutzendossier somit nicht zusätzlich auf den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse/Tod eingegangen, da er nach Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers bzgl. der Patientenrelevanz keinen relevanten zusätzlichen Beitrag liefert. Die Ergebnisse dazu wurden jedoch in den dargestellten Studien erfasst und liegen auf Einzelstudienbasis in den Studienberichten vor.

Die CD4-Zellzahl ist ein gut validierter Surrogatendpunkt für den Immunstatus des Patienten. Da die zusätzliche Bedeutung dieses Parameters über die Viruslast hinaus für den patientenrelevanten Zusatznutzen von Dolutegravir als eingeschränkt betrachtet wird, wird dieser Parameter nicht separat dargestellt. Die Ergebnisse

wurden jedoch in den dargestellten Studien erfasst und liegen auf Einzelstudienbasis in den Studienberichten vor.

Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48 und 96

Patientenrelevanz: Die Patientenrelevanz des Endpunkts virologisches Versagen (Resistenzen) wurde bereits im Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Rilpivirin (⁵⁴G-BA, 2012) im selben Anwendungsgebiet anerkannt. Auch im G-BA Beratungsgespräch am 30. September 2013 (⁵⁸G-BA, 2013) wurde dem pU hierzu keine gegenteilige Aussage übermittelt. Aspekte, die eine davon abweichende Einschätzung der Patientenrelevanz abhängig von der zu beurteilenden Intervention denkbar erscheinen ließen, sind nicht bekannt. Deshalb wird die Patientenrelevanz von Resistenzen gegenüber Integrasehemmern auch für Dolutegravir so eingeschätzt.

Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48 und 96

Patientenrelevanz: Die Patientenrelevanz des Endpunkts virologisches Versagens (Resistenzen) wurde bereits im Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Rilpivirin (⁵⁴G-BA, 2012) im selben Anwendungsgebiet anerkannt. Auch im G-BA Beratungsgespräch am 30. September 2013 (⁵⁸G-BA, 2013) wurde dem pU hierzu keine gegenteilige Aussage übermittelt. Aspekte, die eine davon abweichende Einschätzung der Patientenrelevanz abhängig von der zu beurteilenden Intervention denkbar erscheinen ließen, sind nicht bekannt. Deshalb wird die Patientenrelevanz von Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI auch für Dolutegravir als gegeben angesehen.

Lebensqualität

EQ-5D

Patientenrelevanz: unmittelbar patientenrelevant, da vom Patienten selbst berichtet und seine Lebensqualität betreffend, kein Surrogatendpunkt.

Beschreibung und Validität: Der EQ-5D ist ein allgemein einsetzbares Standardinstrument zur Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<http://www.euroqol.org>), der fünf Dimensionen umfasst. Die ermittelten Punktwerte werden verglichen mit den Durchschnittswerten der Gesamtbevölkerung in Deutschland (⁵⁹Mielck, et al., 2010).

Symptom Distress Module (SDM)

Patientenrelevanz: unmittelbar patientenrelevant, da vom Patienten selbst berichtet und seine Lebensqualität betreffend, kein Surrogatendpunkt.

Beschreibung und Validität: Das Symptom Distress Module (auch als HIV Symptom Index bezeichnet) ist ein Messinstrument, das die Symptomatik spezifisch für HIV und dessen Therapie anhand von 20 Items abbildet. Der Score beschreibt somit die indikationsspezifische Belastung durch die Symptomatik, die durch die Erkrankung oder die Therapie verursacht wird. Das SDM besteht insgesamt aus zwei Scores: der

Symptom Count, der die Anzahl der vorhandenen Symptome angibt und der Symptom Bother Score, in den die Einschränkung des Patienten durch die jeweiligen Symptome einfließt. Die Entwicklung des Scores wurde in Abstimmung der AIDS Clinical Trials Group of the US National Institute of Allergy and Infectious Diseases vorgenommen. Das SDM ist validiert und Assoziationen mit physischen und psychischen gesundheitsbezogenen Scores zur Lebensqualität wurden berichtet (⁶⁰Justice, et al., 2001;⁶¹Marc, et al., 2012).

Sicherheit/Verträglichkeit

Patientenrelevanz: alle Endpunkte zur Arzneimittelsicherheit sind unmittelbar patientenrelevant und ermöglichen im Zusammenhang mit den Wirksamkeitsendpunkten die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Therapie.

- Mortalität bis Woche 48 und 96
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 und 96
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 und 96
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 und 96, die zum Studienabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse:

Folgende Ereignisse von speziellem Interesse bzgl. der Verträglichkeit wurden ausgewählt, um einerseits das Sicherheits-/Verträglichkeitsprofil von DTG abbilden zu können und andererseits relevante Ereigniskategorien der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigen zu können. Letztere wurden aus den Fachinformationen der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage kommenden Arzneimittel identifiziert. In Übereinstimmung mit dieser Auswahl aus den Fachinformationen wurden die folgenden Ereigniskategorien bereits in den Studienprotokollen und den statistischen Analyseplänen der für den Zusatznutzen herangezogenen Studien als von besonderem Interesse festgelegt.

- Gastrointestinale Störungen bis Woche 48 und 96
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 und 96
- Hautausschlag bis Woche 48 und 96
- Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48 und 96
- Renale Störungen bis Woche 48 und 96
- Torsade de Pointes bis Woche 48 und 96
- ZNS Störungen bis Woche 48 und 96
- Psychiatrische Störungen bis Woche 48 und 96
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48 und 96

- Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48 und 96
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 und 96
- Neoplasmen bis Woche 48 und 96

Sowohl innerhalb als auch zwischen den Studien werden einheitliche Operationalisierungen zur Darstellung der Ergebnisse verwendet. Die Definition der Operationalisierung für die einzelnen Endpunkte pro Studie befindet sich jeweils im endpunktspezifischen Abschnitt der Ergebnisdarstellung.

Als Effektschätzer wird für dichotome Endpunkte das Odds Ratio inklusive des zugehörigen 95% Konfidenzintervalls und des p-Werts berichtet. Für die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf Einzelstudienebene wird zudem das Relative Risiko sowie die absolute Risikoreduktion (inkl. 95% Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben. Diese Angaben sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.3.1.41 dargestellt. Die Interpretation der Ergebnisse findet primär anhand der Ergebnisse der Odds Ratios statt.

Kontinuierliche Endpunkte werden – sofern geeignete validierte Relevanzschwellen vorliegen - durch Mittelwertsdifferenzen (und deren 95% Konfidenzintervallen) zusammengefasst. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen werden die Ergebnisse anstatt der Mittelwertsdifferenzen mit Hilfe des standardisierten Hedges' g (und dessen 95% Konfidenzintervall) als Schätzer für die Effektstärke (Effect Size) dargestellt.

Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer - OSTEODOLU

Die Studie OSTEODOLU (NCT01966822) zeigt weitere, kürzlich publizierte, Evidenz für Dolutegravir im Vergleich zu Ritonavir geboosterten Protease-Inhibitoren bei virologisch supprimierten HIV-infizierten Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose.

Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie OSTEODOLU (NCT01966822) werden folgende, in der Publikation berichtete, Baseline-Patientencharakteristika im Dossier dargestellt:

- Alter (Jahre)
- Geschlecht (männlich)
- CD4-Zellzahl (Zellen/mm³)
- CD4-Zellen (Prozent)
- Vorbehandlung mit antiretroviraler Therapie
- Zeit seit der HIV Diagnose

- Hepatitis C Infektion

Endpunkte

Unter 4.3.2.3.2.5.1 werden die Ergebnisse der folgenden patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

Mortalität

Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität wurde definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten.

Morbidität

Anteil virologisch supprimierter Patienten

Wie schon in vorangegangenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet HIV belegt, gilt der Anteil virologisch supprimierter Patienten, was einem virologischen Ansprechen entspricht (Viruslast unter 50 Kopien/ml) als patientenrelevanter Endpunkt. Dies wurde vom G-BA in den Beschlüssen zu den Nutzenbewertungen insbesondere der Einzelsubstanz Dolutegravir (³⁸G-BA, 2014) anerkannt.

Das Absenken und Halten der Viruslast gilt als allgemein anerkannter Surrogatparameter für das Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen oder Tod (⁵¹EMA, 2013; ⁵²DAIG, et al., 2015). Die klinischen Studien im Anwendungsgebiet der HIV-Infektion sind generell seit Verfügbarkeit von hocheffektiven antiretroviralen Medikamenten (HAART) nicht mehr dafür ausgelegt, einen Effekt hinsichtlich veränderter AIDS-definierender Ereignisse zu belegen.

CD4-Zellzahl

Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status; die Veränderung der CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt das immunologische Ansprechen unter einer antiretroviralen Therapie. Neben dem virologischen Ansprechen, erfasst durch die Viruslast, sollte auch immer die CD4-Zellzahl untersucht und bewertet werden (⁵³G-BA, 2004).

Nebenwirkungen

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Dabei gibt es für die unerwünschten Ereignisse, basierend auf der Schwere, den Ursachen, sowie den Folgen der Ereignisse, eine Vielzahl an Kategorisierungen. Die folgenden Kategorien unerwünschter Ereignisse, die in der Studienpublikation berichtet wurden, werden im Rahmen des Dossiers dargestellt:

- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Als zusätzliche Kategorie der unerwünschten Ereignisse werden „Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation“ dargestellt.

Folgende Endpunkte wurden in der Publikation der eingeschlossenen Studie berichtet, sind jedoch nicht im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-12: Im Dossier nicht dargestellte Endpunkte der Studie OSTEODOLU (NCT01966822)

Endpunkt	Begründung, warum dieser Endpunkt nicht im Dossier dargestellt wurde
Ergebnisse der Knochendichtemessungen	Diese Endpunkte sind nicht unmittelbar patientenrelevant.
Ergebnisse zu Knochenumsatzmarkern	Diese Endpunkte sind nicht unmittelbar patientenrelevant.
Ergebnisse der Körperfettmessungen	Diese Endpunkte sind nicht unmittelbar patientenrelevant.
Testergebnisse der Laboruntersuchungen	Diese Endpunkte sind nicht unmittelbar patientenrelevant.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe 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.

Weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine Studie identifiziert werden konnte, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Als Basis für den Evidenztransfer wurden hier die Angaben aus den entsprechenden Abschnitten von Modul 4 des Nutzendossiers für Dolutegravir bei Patienten ab ≥ 12 Jahren übernommen (³⁹ViiV, 2014).

Studienübergreifende Meta-Analysen für randomisierte klinische Studien werden im Rahmen der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung für das zu bewertende Arzneimittel (Dolutegravir) durchgeführt. Ergebnisse zu dichotomen Endpunkten werden mittels Odds Ratios und den zugehörigen 95% Konfidenzintervallen angegeben und auch primär anhand der Odds Ratios interpretiert. Zusätzlich werden Meta-Analysen für das Relative Risiko berechnet und grafisch dargestellt.

Kontinuierliche Endpunkte werden – sofern geeignete validierte Relevanzschwellen vorliegen - durch Mittelwertsdifferenzen (und deren 95% Konfidenzintervallen) zusammengefasst. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen werden die Ergebnisse anstatt der Mittelwertsdifferenzen mit Hilfe des standardisierten Hedges' g (und dessen 95% Konfidenzintervall) als Schätzer für die Effektstärke (Effect Size) dargestellt.

Die Meta-Analysen werden sowohl durch Modelle mit festen als auch mit zufälligen Effekten berechnet und präsentiert. Die Modelle mit festen Effekten folgen der Inversen-Varianz

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Methodik, Modelle mit zufälligen Effekten der DerSimonian & Laird Methodik. Als Software wird das Statistikprogramm Comprehensive Meta Analysis (Biostat™, USA), Version 2.2.064, verwendet. Im Falle, dass in einer Behandlungsgruppe keinerlei Ereignisse bezüglich des betrachteten Endpunktes aufgetreten sind, wird 0,5 als Kontinuitätskorrektur für die betreffenden Zellen addiert. Im dem speziellen Fall, dass für alle zu vergleichenden Gruppen jeweils keine Ereignisse aufgetreten sind, wird für diesen Vergleich kein Effektschätzer berechnet.

Das Vorliegen statistischer Heterogenität wird anhand der I^2 -Statistik beurteilt. Ein I^2 von $\leq 50\%$ wird dabei als gering, $>50-75\%$ als mäßig und $\geq 75\%$ als stark heterogen interpretiert (⁶²Higgins, et al., 2003). Für die Diskussion und Einschätzung des Nutzens werden primär die Meta-Analysen mit zufälligen Effekten herangezogen. Die Angabe der Modelle mit festen Effekten dient hauptsächlich zur Einschätzung des Einflusses der Variabilität zwischen den Studien auf die Effektschätzungen der Modelle mit zufälligen Effekten.

Bei starker Heterogenität wird diskutiert, inwiefern überhaupt oder ggf. nur für eine Teilmenge der Studien eine Meta-Analyse interpretiert werden kann. In diesen Fällen werden Effektmodifikatoren diskutiert und möglicherweise identifiziert und durch geeignete Methoden (z.B. Subgruppenanalysen) analysiert und identifiziert.

Bei Endpunkten mit sehr seltenen Ereignissen kann im Einzelfall auf das Durchführen einer Meta-Analyse verzichtet werden.

Grafisch werden die Ergebnisse der Meta-Analysen (Odds Ratios, Relative Risiken bzw. Mittelwertdifferenzen/Effect Sizes und 95% Konfidenzintervalle) mittels Forest Plots dargestellt, aus denen sowohl die Einzelergebnisse der Studien als auch die jeweiligen gepoolten Schätzer (mit festen und zufälligen Effekten) abzulesen sind.

Für Meta-Analysen einarmiger Studien im Abschnitt der „weiteren Untersuchungen“ werden die Forest Plots mit dem statistischen Analyseprogramm R (<http://www.R-project.org>), Version 3.0.2, erstellt.

Untersuchungen hinsichtlich eventueller Verzerrungen durch Publikationsbias mittels Funnel-Plot-Darstellungen wurden angesichts der zu erwartenden geringen Anzahl von Studien für das zu bewertende Arzneimittel (Dolutegravir) und der damit höchstwahrscheinlich vollständig vorliegenden relevanten Evidenz nicht als notwendig erachtet. Finden alle relevanten Studien des zu bewertenden Arzneimittels (Dolutegravir), die im Anwendungsgebiet durchgeführt wurden, Eingang in die Analyse, besteht dazu auch keine Notwendigkeit.

Die Studie OSTEODOLU (NCT01966822) zeigt weitere, kürzlich publizierte, Evidenz für Dolutegravir im Vergleich zu Ritonavir geboosterten Protease-Inhibitoren bei virologisch supprimierten HIV-infizierten Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose. Die eingeschlossenen Patienten unterscheiden sich jedoch entscheidend von Patienten der Studie ING111762 (SAILING), die ebenfalls vorbehandelte Patienten untersucht hat.

Während in OSTEODOLU (NCT01966822) Patienten mit einer Viruslast von <50 Kopien/mL während der letzten 12 Monaten virologisch supprimiert sein müssen, verlangen die Einschlusskriterien der ING111762 (SAILING) eine Viruslast von mindestens 400 Kopien/mL. Bei 87% der Patienten lag diese zu Baseline bei ≥ 1000 Kopien/mL. Des Weiteren schließt die Studie OSTEODOLU (NCT01966822) Patienten mit Resistenzen gegenüber Integrase-Inhibitoren oder NRTIs aus. Dagegen müssen für Patienten der ING111762 (SAILING) Resistenzbildungen für mindestens zwei verschiedene Klassen antiretroviraler Medikamente vorliegen, und 49% der Patienten hatten bereits Resistenzen gegen 3 oder mehr Klassen antiretroviraler Medikamente gebildet.

Insgesamt ist der Krankheitsstatus der Patienten beider Studien zu unterschiedlich um diese medizinisch sinnvoll in einer Meta-Analyse zusammenzufassen.

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.

Weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Es wurde aufgrund des einarmigen Studiendesigns der eingeschlossenen Studie keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Als Basis für den Evidenztransfer wurden hier die Angaben aus den entsprechenden Abschnitten von Modul 4 des Nutzendossiers für Dolutegravir bei Patienten ab ≥ 12 Jahren übernommen (³⁹ViiV, 2014).

Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgt (sofern durch die Studiendauer gegeben) jeweils zu zwei Studienzeitpunkten: nach 48 und 96 Wochen. Dadurch ist ein Abbild über die zeitliche Robustheit der Ergebnisse gegeben.

Der Zusatznutzen für das Kollektiv der nicht-vorbehandelten Patienten wird auf Basis der Ergebnisse einer Meta-Analyse zweier randomisierter Studien beschrieben. Da eine der

beiden Einzelstudien lt. Vorgaben in der Verfahrensordnung mit einem hohen Verzerrungspotenzial eingestuft werden muss (aufgrund nur partieller Verblindung), – was jedoch nur für die Endpunkte bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit auch in einem endpunktspezifischen erhöhten Verzerrungspotenzial gipfelt - können die Ergebnisse der Einzelstudie mit niedrigem Verzerrungspotenzial im Sinne einer Sensitivitätsanalyse betrachtet werden. Diese Sensitivitätsbetrachtung wird für die betroffenen Endpunkte nicht gesondert als solche gekennzeichnet, da die Ergebnisse der Einzelstudien sowieso berichtet sind.

Die Einschätzung des Zusatznutzens (für nicht-vorbehandelte Patienten) erfolgt jedoch generell auf Basis der meta-analytischen Ergebnisse, da beide Einzelstudien randomisierte klinische Studien von hoher Qualität sind, die Beurteilung der Wirksamkeitsendpunkte ohnehin verdeckt erfolgte (und somit kein erhöhtes Verzerrungspotenzial dafür besteht) und zudem durchgehend lediglich geringe Heterogenität in den Meta-Analysen beider Studien vorlag. Dies wird als ausreichendes Indiz gesehen, dass insbesondere bei Endpunkten zur Sicherheit/Verträglichkeit, denen lt. Verfahrensordnung hohes Verzerrungspotenzial (aufgrund der fehlenden Verblindung) bescheinigt werden muss, keine relevanten Unterschiede aufgrund eines tatsächlichen Reporting-Bias vorliegen.

Bezüglich der Wahl des Effektmaßes werden für die Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien zusätzlich zu den Odds Ratios, die primär zur Interpretation des Zusatznutzens verwendet werden, relative Risiken und absolute Risikoreduktionen (inkl. 95% Konfidenzintervall und p-Wert) - wie gefordert - angegeben und können insofern ggf. im Sinne von Sensitivitätsanalysen herangezogen werden. Diese Angaben sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.3.1.41 dargestellt.

Desweiteren werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

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

Weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Entsprechend der Dossiervorlage sollen potentielle Effektmodifikatoren mittels Interaktionstests untersucht werden, um zu zeigen, ob sich der Behandlungseffekt (Unterschied zwischen zwei Interventionen) zwischen den Subgruppen unterscheidet. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der eingeschlossenen Studie ist die Untersuchung von potentiellen Effektmodifikatoren für den Behandlungseffekt anhand von Interaktionstests nicht möglich.

A priori wurde eine getrennte deskriptive Darstellung des Endpunkts CD4-Zellzahl für definierte Subgruppen geplant. Diese wurden auf Basis von demographischen und prognostischen Faktoren (Geschlecht, Rasse, Ethnizität, Baseline CD4-Zellzahl) bestimmt und wie geplant durchgeführt. Die resultierenden Analysen können jedoch nicht, wie oben angeführt, zur Untersuchung von Effektmodifikationen herangezogen werden. Auf eine Darstellung dieser Ergebnisse in Modul 4 wird deshalb verzichtet.

Ebenso wurden aus oben genannten Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung keine Subgruppenanalysen durchgeführt und dargestellt.

Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Als Basis für den Evidenztransfer wurden hier die Angaben aus den entsprechenden Abschnitten von Modul 4 des Nutzendossiers für Dolutegravir bei Patienten ab ≥ 12 Jahren übernommen (³⁹ViiV, 2014).

Folgende Subgruppen werden im Rahmen der vorliegenden Nutzen-/Zusatznutzenbewertung analysiert und dargestellt:

- Alter ($<$ vs. ≥ 36 Jahre [nicht-vorbehandelte Patienten] bzw. $<$ vs. ≥ 50 Jahre [vorbehandelte Patienten])
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnizität (Weiße vs. Nicht-Weiße)
- Baseline-Viruslast ($\leq$ vs. > 100.000 Kopien/ml [nicht-vorbehandelte Patienten] bzw. $\leq$ vs. > 50.000 Kopien/ml [vorbehandelte Patienten])

Zusätzlich zu den sozialrechtlich geforderten Merkmalen Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere bzw. –stadium wurde das Merkmal Ethnizität dargestellt. Bereits durch diese Erweiterung der untersuchten und dargestellten Subgruppenanalysen erscheint die weitere Darstellung von Subgruppenanalysen bezüglich des Landes oder gar der Studien-Zentren nicht als sinnvoll. Durch die dargestellten Merkmale werden die wesentlichen Faktoren zwischen Zentren oder Ländern eventuell unterschiedlicher Patientencharakteristika, die sich auch bei großen, multizentrischen Zulassungsstudien in zahlreichen Ländern ergeben können, bereits hinreichend abgedeckt. Durch die dargestellten Merkmale sind alle sozialrechtlich erforderlichen Kriterien vorhanden, eventuelle Effektmodifikationen in Bezug auf und von Relevanz für die Nutzenbewertung interpretieren zu können.

Darüber hinaus erscheint die Darstellung von Subgruppenanalysen bezüglich der Länder oder Zentren als nicht sinnvoll, da u.a. diese Zulassungsstudien nicht geplant sind, eventuelle Effektunterschiede zwischen Zentren oder Ländern erhärten zu können. Eine gewisse Heterogenität ist hier regelhaft anzutreffen. Der Nachweis eines signifikanten Behandlungseffektes auf Studienebene bedeutet jedoch gerade, dass der Behandlungseffekt u.a. diese Heterogenität soweit überschritten hat, dass das Gesamtergebnis nicht als zufällig anzusehen ist. Dafür sind diese multizentrischen, länderübergreifenden Studien ausgelegt. Durch die andernfalls in keinsten Weise mehr gegebene Kontrolle der Fehlerraten 1. Art (zusätzliche Multiplizität des Testens und damit rasant erhöhte Akkumulation der Fehlerwahrscheinlichkeit für falsche Ablehnung der Nullhypothese) und 2. Art (durch in der Regel sehr kleine Fallzahlen in Zentren/Ländern ist die Power von Tests dramatisch reduziert) bei einer post-hoc Betrachtung von Länder- und Zentrumsseffekten, wird eine sinnvolle Interpretation dieser weitestgehend ad absurdum geführt. Dies wird u.a. auch in der Biostatistik-Guideline ICH E9 widerspiegelt, in der klar ausgeführt wird, dass Studien entsprechend ihrer Randomisierung auszuwerten sind. Konkret bedeutet dies, dass sich damit bei den für die hier dargestellten Studien durchgehend vorliegenden zentralen Randomisierungen eine Auswertung auf Zentrums- und/oder Länderebene nicht im Einklang mit diesen statistischen Guidelines befände. Insgesamt werden aus den angeführten Gründen im Nutzendossier keine Subgruppenanalysen zu Zentrums- oder Ländereffekten dargestellt. Soweit diese durchgeführt wurden, sind sie in den Auswertungen im Rahmen der Studienberichte jedoch enthalten.

Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit durchgeführt. Lediglich für die Endpunkte Mortalität und Resistenzbildungen wird aufgrund der sehr geringen Anzahl von Ereignissen auf eine

Darstellung auf Subgruppenebene verzichtet. Diese seltenen Todesfälle und Resistenzentwicklungen sind im Detail in den jeweiligen Studienberichten beschrieben.

Für die Endpunkte zur Lebensqualität wurden keine Subgruppenanalysen dargestellt. Dies ist einerseits darin begründet, dass die auswertbaren Endpunkte zur Lebensqualität hohes Verzerrungspotential aufwiesen und es bei Betrachtung von Untergruppen damit noch unsicherer würde, wie eventuelle Ergebnisse zu interpretieren wären. Als weiterer Grund, diese nicht durchzuführen, kommt andererseits die Tatsache hinzu, dass bei insgesamt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verbesserter Wirksamkeit und verbesserter Verträglichkeit von Dolutegravir kein relevantes Risiko vorliegt, eventuelle negative Aspekte der Lebensqualität in einzelnen Patientensubgruppen übersehen zu können. Andererseits zeigte die Datenlage klar, dass auch Zusatznutzenaspekte aus der Veränderung der Lebensqualität nicht abzuleiten sein würden.

Weitere a priori geplante Subgruppen, die in den Auswertungen der Einzelstudien zum Teil berücksichtigt wurden, werden im vorliegenden Nutzendossier nicht dargestellt, da sie außer den o.g. laut SGB V geforderten Analysen keinen Anhaltspunkt zu in der Nutzenbewertung relevanten Effektmodifikationen ergaben und überdies in die zuvor genannten methodischen und Interpretationsprobleme münden würden.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Zur Ableitung von Belegen oder Hinweisen auf Effektmodifikation wird der p-Wert des Interaktionstests herangezogen. Dabei besteht bei einem p-Wert $<0,05$ ein Beleg und bei $0,05 \leq p < 0,20$ ein Hinweis auf Effektmodifikation. Dieses Vorgehen wird wie gefordert gewählt, obwohl darauf hingewiesen werden muss, dass bei der Vielzahl von Subgruppenanalysen (Zahl der betrachteten Endpunkte mal Anzahl der Subgruppen-Variablen) hier das Problem des multiplen Testens zu beachten ist, welchem auch für solche post-hoc Analysen durch geeignete Adjustierung des Signifikanzniveaus begegnet werden müsste, um die Rate der „falsch positiven“ Subgruppeneffekte kontrollieren zu können. Da die IQWiG-Methodik (⁶³IQWiG, 2013) dies jedoch nicht vorsieht, wurde eine solche Adjustierung auch nicht angewandt. Jedoch ist die Tatsache des erheblich erhöhten Fehlerrisikos 1. Art generell für die Interpretation der Relevanz und Plausibilität bestimmter auffälliger Subgruppeneffekte zu beachten.

Im Falle von Belegen oder Hinweisen auf vorliegende Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert $<0,20$) werden Meta-Analysen getrennt für die entsprechenden Subgruppen durchgeführt. Die Meta-Analyse in den entsprechenden Subgruppen wird bei Vorliegen mindestens eines Hinweises auf Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert $<0,20$) dann durchgeführt, falls dieser Hinweis bei Studien vorliegt, deren Anteil der Patientenzahl insgesamt mindestens 50% der Gesamtpatientenzahl aller Studien für den jeweiligen Endpunkt beträgt. Liegt hingegen kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem Faktor der Subgruppe vor (Interaktions-p-Wert $\geq 0,20$), werden keine Meta-Analysen für die jeweiligen Subgruppen durchgeführt.

Bei einem Beleg auf Effektmodifikation werden die Ergebnisse ausschließlich auf Subgruppenniveau interpretiert.

Liegt lediglich ein Hinweis auf Effektmodifikation vor, werden die Ergebnisse weiterhin bezüglich der Gesamtpopulation interpretiert, wobei in die Diskussion des Zusatznutzens die Tatsache des Hinweises auf Effektmodifikation einfließt. Hierbei kommt es darauf an, ob die Ergebnisse der Meta-Analysen in den Subgruppen gleichgerichtet sind oder nicht (die Definition der „Gleichgerichtetheit“ stützt sich auf die Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiG vom 18.4.2013 (⁶³IQWiG, 2013), wobei darin nicht alle möglichen Konstellationen berücksichtigt sind). In der Regel wird in einer Situation, in der die Ergebnisse in den Subgruppen-Meta-Analysen nicht gleichgerichtet sind, der eventuelle Zusatznutzen in der Gesamtpopulation abgewertet werden, wobei die medizinische und statistische Plausibilität für den Hinweis auf Effektmodifikation sowie der Grad der Nicht-Gleichgerichtetheit berücksichtigt werden.

Die Schwellenwerte für Subgruppen, die anhand eines stetigen Merkmals, d. h. Alter oder Viruslast, gebildet wurden, wurden a priori in den Studienprotokollen festgelegt. Vor allem die Trennpunkte bzgl. Viruslast bilden die in dieser Indikation üblichen Subgruppenkategorien für nicht-vorbehandelte bzw. vorbehandelte Patienten ab.

Die durchgeführten Meta-Analysen werden analog zu denjenigen der Gesamtpopulation anhand des Odds Ratios und des Relativen Risikos bzw. Mittelwertdifferenzen / Effect Sizes und den jeweiligen 95% Konfidenzintervalle dargestellt. Auch die Beurteilung der Heterogenität erfolgt analog dem Vorgehen wie in obigem Abschnitt zur Methodik der Meta-Analyse beschrieben.

Die Odds Ratios für die Darstellung der Ergebnisse in den Subgruppen auf Ebene der Einzelstudien wurden mit dem statistischen Programmpaket SAS[®] (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), Version 9.2, berechnet. Die Interaktionstests wurden ebenfalls mit SAS[®] durchgeführt. Dazu wurden logistische Regressionsmodelle mit den Variablen Behandlung und Subgruppe sowie der Interaktion Behandlung × Subgruppe gerechnet. Da diese Modelle im Falle von null Ereignissen zu keinen validen Schätzern führen, wurde in diesen Fällen der p-Wert der Q-Statistik des Heterogenitätstests mit der Software *Comprehensive Meta Analysis* (Biostat[™], USA), Version 2.2.064, berechnet.

Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer - OSTEODOLU

Für die Studie OSTEODOLU (NCT01966822) wurden keine Ergebnisse zu Subgruppen publiziert und es liegen keine Informationen zu a priori geplanten Subgruppenanalysen vor. Auch stehen ViiV Healthcare keine patientenindividuellen Daten zur Durchführung von Subgruppenanalysen zur Verfügung. Eine Darstellung von Subgruppenergebnissen im Rahmen dieses Dossiers war aus diesen Gründen nicht möglich.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine einarmige Studie mit der relevanten Patientenpopulation identifiziert werden konnte, entfällt die Durchführung eines indirekten Vergleiches.

Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Als Basis für den Evidenztransfer wurden hier die Angaben aus den entsprechenden Abschnitten von Modul 4 des Nutzendossiers für Dolutegravir bei Patienten ab ≥ 12 Jahren übernommen (³⁹ViiV, 2014).

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da direkte Evidenz des zu bewertenden Arzneimittels (Dolutegravir) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie (NCT Nummer)	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ODYSSEY (NCT02259127)	nein	ja	laufend	96 Wochen	Dolutegravir SOC

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist zum 20.12.2016 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ODYSSEY (NCT02259127)	A1

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.

Das Flussdiagramm in Abbildung 4-1 zeigt den Selektionsprozess im Rahmen der Literaturrecherche. Insgesamt ergaben sich aus den drei Datenbanken 1043 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (95) wurden 948 Publikationen einem Titel-/Abstractscreening unterzogen. Aufgrund dieses Screening wurden 942 Studien ausgeschlossen. Die verbleibenden Publikationen (6) wurde einem Volltextscreening unterzogen. Als Resultat ergab sich aus der bibliografischen Literaturrecherche keine relevante Studie.

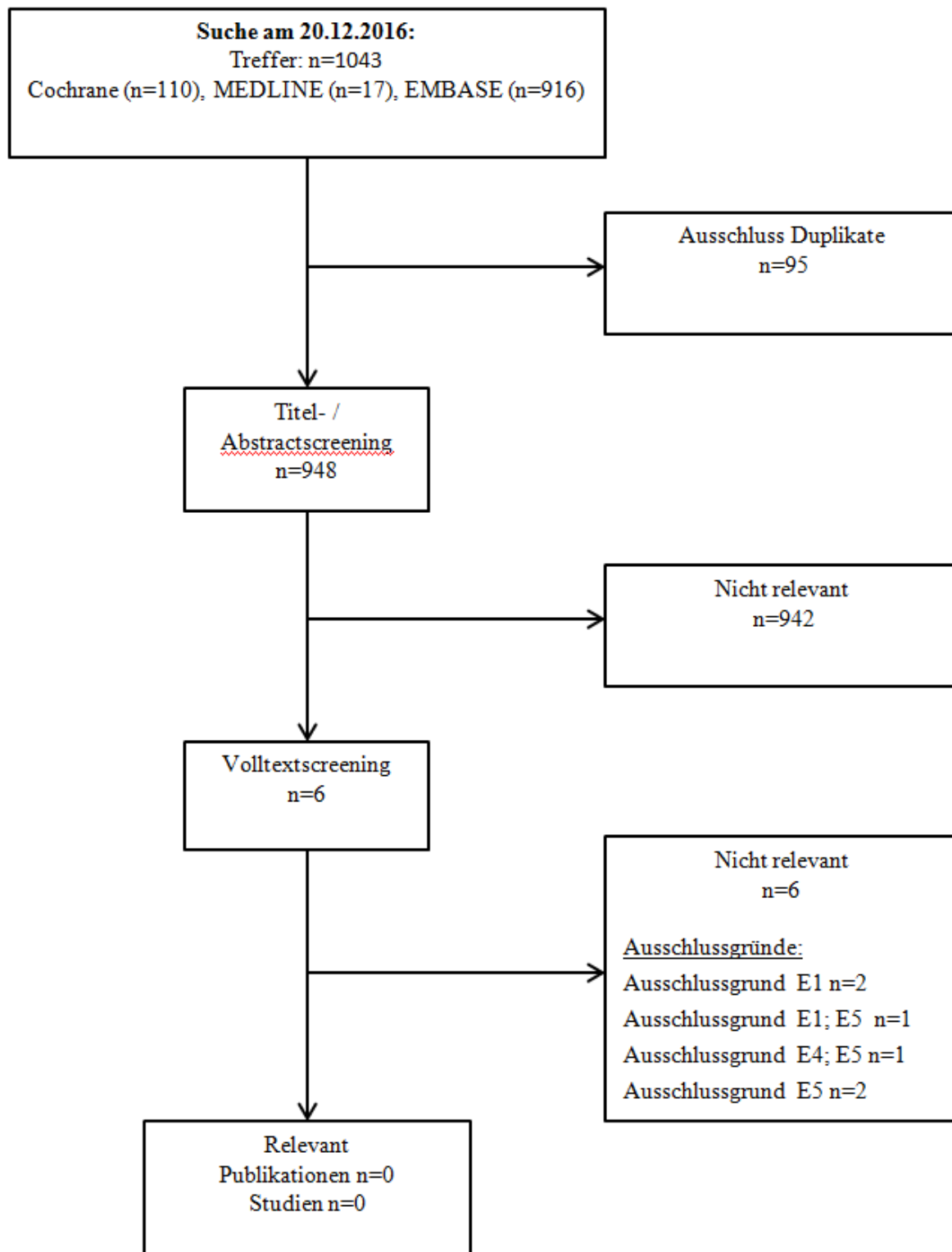


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) 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 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
ODYSSEY (NCT02259 127)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b (⁶⁴ clinicaltrials.gov, 2016) <u>EU-CTR:</u> ^b (⁶⁵ EUCTR, 2016) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (⁶⁶ ICTRP, 2015)	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Da für diesen Studienregistereintrag weder Ergebnisse noch ein Hinweis auf eine externe Publikation vorhanden waren, wurde dieser aufgrund des Einschlusskriteriums A1 im Rahmen der Studienregistersuche ausgeschlossen.				

Für das Anwendungsgebiet Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren konnte eine RCT identifiziert werden für die noch keine Ergebnisse vorliegen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist zum 20.12.2016 abgebildet.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch 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 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Für das Anwendungsgebiet Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren konnte keine RCT identifiziert werden.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-18: 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>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-19: 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, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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

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

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene Anwendungsgebiet vorliegt.

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 4-20: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene Anwendungsgebiet vorliegt.

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 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene Anwendungsgebiet vorliegt.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene Anwendungsgebiet vorliegt.

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 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene Anwendungsgebiet vorliegt.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene Anwendungsgebiet vorliegt.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene Anwendungsgebiet vorliegt.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene Anwendungsgebiet vorliegt.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

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 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx>– indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

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.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2. zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 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 Weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

4.3.2.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers - Anwendungsgebiet

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

Studie (NCT Nummer)	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
IMPAACT (P1093) (NCT01302847)	Ja	Nein	laufend Dossier-relevante Kohorte IIA: Studienbericht liegt für 24 Wochen vor	48 Wochen	Dolutegravir
ODYSSEY (NCT02259127)	nein	Nein	laufend	96 Wochen	Dolutegravir SOC

Der Studienstatus ist zum 20.12.2016 abgebildet.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ODYSSEY (NCT02259127)	A1

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche - Anwendungsgebiet

Das Flussdiagramm in Abbildung 4-3 zeigt den Selektionsprozess im Rahmen der Literaturrecherche. Insgesamt ergaben sich aus den drei Datenbanken 1043 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (95) wurden 948 Publikationen einem Titel-/Abstractscreening unterzogen. Aufgrund dieses Screening wurden 935 Studien ausgeschlossen. Die verbleibenden Publikationen (13) wurde einem Volltextscreening unterzogen. Als Resultat ergab sich aus der bibliografischen Literaturrecherche keine relevante Studie.

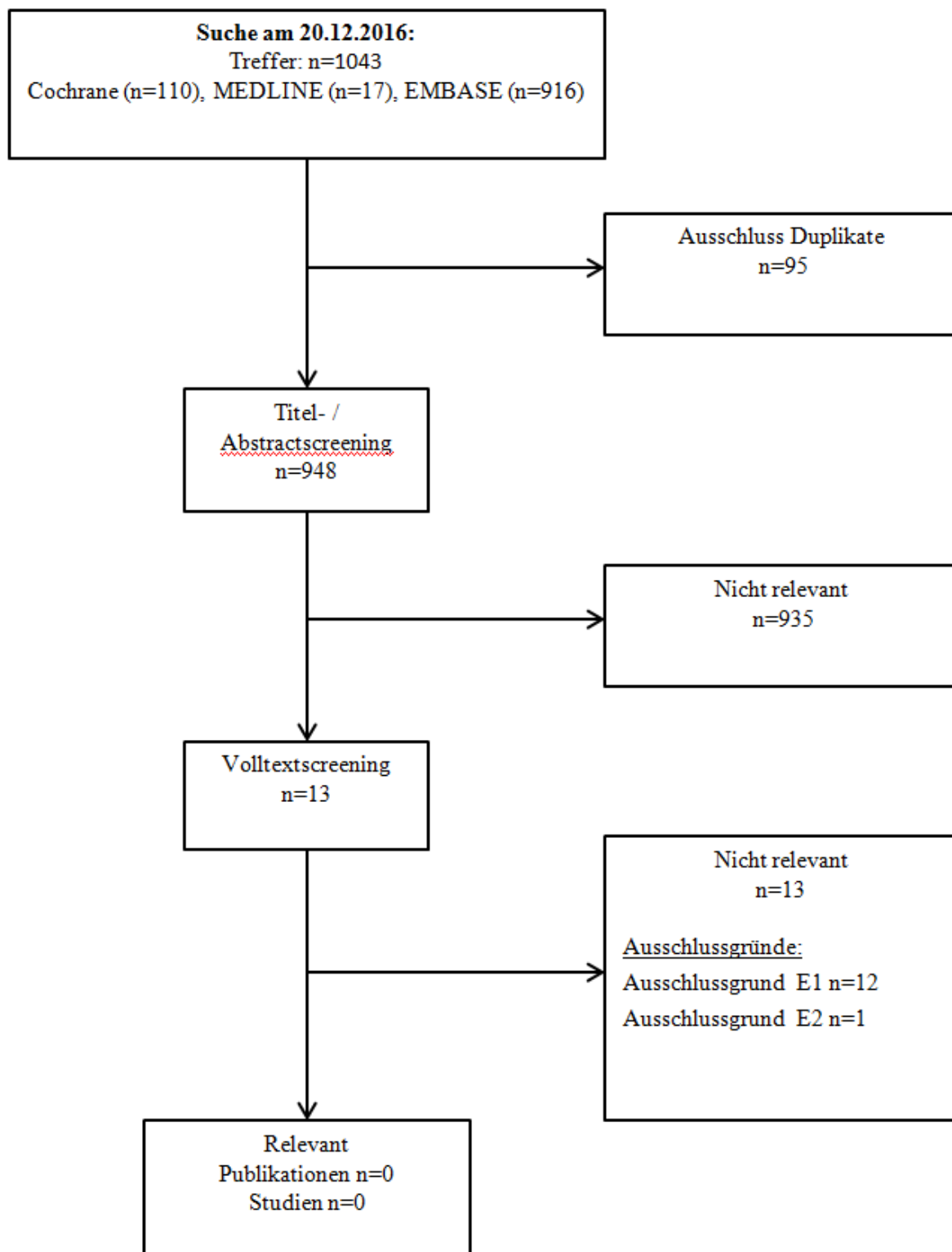


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet

4.3.2.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern - Anwendungsgebiet

Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet

Studie (NCT Nummer)	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
IMPAACT (P1093) (NCT01302847)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^c (⁶⁷ clinicaltrials.gov, 2016) <u>WHO ICTRP:</u> ^c (⁶⁸ ICTRP, 2016)	ja	nein ^b	laufend Dossier-relevante Kohorte IIA: Studienbericht liegt für 24 Wochen vor
ODYSSEY (NCT02259127)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^c (⁶⁴ clinicaltrials.gov, 2016) <u>EU-CTR:</u> ^c (⁶⁵ EUCTR, 2016) <u>WHO ICTRP:</u> ^c (⁶⁶ ICTRP, 2015)	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Eine Publikation der Studie IMPAACT (P1093) liegt vor (⁴⁷Viani, et al., 2015), Jedoch werden in dieser die Daten der nicht-dossier-relevanten Kohorte I berichtet. Darüber hinaus liegt ein Poster vor (⁶⁹Wiznia, et al., 2016). c: Da für diesen Studienregistereintrag weder Ergebnisse noch ein Hinweis auf eine externe Publikation vorhanden waren, wurde dieser aufgrund des Einschlusskriteriums A1 im Rahmen der Studienregistersuche ausgeschlossen.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche ist zum 20.12.2016 abgebildet.

4.3.2.3.1.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten - Anwendungsgebiet

Tabelle 4-36: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet

Studie (NCT Nummer)	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
IMPAACT (P1093) (NCT01302 847)	ja	nein	ja	ja (⁷⁰ ViiV, 2015)	ja clinicaltrials.gov : (⁶⁷ clinicaltrials.gov , 2016) WHO ICTRP : (⁶⁸ ICTRP, 2016)	ja (⁴⁷ Viani, et al., 2015) ^d Poster (⁶⁹ Wiznia, et al., 2016).
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister- einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: In dieser Publikation werden jedoch nur Daten der nicht-dossier-relevanten Kohorte I berichtet.						

4.3.2.3.1.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen - Anwendungsgebiet

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.

4.3.2.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen - Anwendungsgebiet

Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IMPAACT (P1093)	Multizentrische, open-label, einarmige Phase I/II Studie	Patienten im Alter von ≥ 4 Wochen bis <18 Jahre mit einer HIV-1-Infektion Dossier-relevante Kohorte: Patienten im Alter von ≥ 6 bis <12 Jahren, die Dolutegravir in Form von Filmtabletten erhalten (Kohorte IIA).	Dossier-relevante Kohorte IIA: Dolutegravir in Form von Filmtabletten (10 mg, 25 mg, 50 mg pro Tablette) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln als optimierte Basistherapie (n=23)	Behandlung: 48 Wochen Langzeit-Safety Follow-up: mindestens 3 Jahre Interimsanalyse nach 24 Wochen	Dossier-relevante Kohorte IIA:14 Studienzentren in Südafrika (1), Thailand (2) und USA (11) 04/2011 –02/2015 (Kohorte IIA)	<u>Primärer Endpunkt:</u> -Toxizität bis Woche 24 <u>patientenrelevante</u> <u>sekundäre</u> <u>Endpunkte:</u> -Tödliche unerwünschte Ereignisse -Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml) -CD4 Zellzahlen -UE -UE Schweregrad 3-4 -SUE -UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet

Studie	Kohorte IIA	Basistherapie
IMPAACT (P1093)	- Dolutegravir in Form von Filmtabletten (10 mg, 25 mg, 50 mg pro Tablette) gemäß Gewichtsklassen - Die verabreichte Dosis ist abhängig vom aktuellen Körpergewicht und wird ggf. angepasst.	In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln als optimierte Basistherapie

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet

Studie Gruppe Population	N	Alter (Jahre)	Geschlecht (w /m)	Gewicht (kg)	Rasse		Ethnizität	
		Mittelwert (SD)	n:(%)	Mittelwert (SD)	n (%)		n (%)	
IMPAACT (P1093) Kohorte IIA AT Population	23	9,0 (2,0)	7 (30,4) 16 (69,6)	30,1 (10,4)	Asiate	3 (13,0)	Hispanisch oder Latino	6 (26,1)
					Hawaiianer	1 (4,3)	Kein Hispanisch oder Latino	13 (56,5)
					Schwarz	12 (52,2)	Unbekannt	4 (17,4)
					Weiß	4 (17,4)		
					Mehr als eine Rasse	1 (4,3)		
					Unbekannt	2 (8,7)		
Quelle: (⁷⁰ ViiV, 2015, SAS Tabelle 7, SAS Tabelle 8)								

Studie Gruppe Population	N	Plasma HIV RNA			CD4-Zellzahl		CD8-Zellzahl	
		Kopien/ml		log10 Kopien/ml Mittelwert (SD)	Zellen/mm3 Mittelwert (SD)	% Mittelwert (SD)	Zellen/mm3 Mittelwert (SD)	% Mittelwert (SD)
IMPAACT (P1093) Kohorte IIA AT Population	23	400 - <5.000	4 (17,4)	4,9 (1,0)	621,3 (376,2)	22,0 (11,6)	1345,2 (614,5)	50,8 (12,8)
		5.000 - <10.000	1 (4,3)					
		10.000 - <25.000	0 (0)					
		25.000 - <50.000	4 (17,4)					
		≥50.000	14 (60,9)					
Quelle: (70ViiV, 2015, SAS Tabelle 8)								

Studie Gruppe Population	N	CDC HIV Kategorie C oder HIV Stadium 3 n (%)		Vorbehandlung mit antiretroviraler Therapie n (%)	
		Ja	Nein	Ja	Nein
IMPAACT (P1093) Kohorte IIA AT Population	23	6 (26,1)*	17 (73,9)*	23 (100)	0 (0)
*Eigene Berechnung Quelle: (70ViiV, 2015, SAS Tabelle 42, 11)					

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen - Vorbehandlung mit antiretroviraler Therapie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet

Studie Gruppe Population	Vorbehandlung mit antiretroviraler Therapie	
IMPAACT (P1093) Kohorte IIA AT Population	Antiretrovirale Therapie	
	Wirkstoff*	n (%)
	3TC (Lamivudin)	16 (69,6)
	ABC (Abacavir)	9 (39,1)
	D4T (Stavudin)	13 (56,5)
	DDI (Didanosin)	8 (34,8)
	EFV (Efavirenz)	6 (26,1)
	FTC (Emtricitabin)	2 (8,7)
	IDV (Indinavir)	1 (4,3)
	LPV/RTV (Kaletra)	12 (52,2)
	NFV (Nelfinavir)	4 (17,4)
	NVP (Nevirapin)	5 (21,7)
	RTV (Ritonavir)	3 (13,0)
	TDF (Tenofovir)	1 (4,3)
	ZDV (Zidovudin)	11 (47,8)
*Die genauen Wirkstoffe der antiretroviralen Vorbehandlung liegen nur für 18 (78%) aus Kohorte IIA vor Quelle: (⁷⁰ ViiV, 2015, SAS Tabelle 12)		

4.3.2.3.1.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene - Anwendungsgebiet

Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
IMPAACT (P1093)	Nein	nein	nein	nein	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Zeitliche Parallelität der Gruppen: Da es sich bei der IMPAACT (P1093) um eine einarmige Studie handelt, gib es keine Gruppen, zwischen denen eine zeitliche Parallelität hätte bestehen können.

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren: Da es sich bei der IMPAACT (P1093) um eine einarmige Studie handelt, gib es keine Gruppen, deren Vergleichbarkeit hätte berücksichtigt werden müssen oder bei denen prognostisch relevanten Faktoren hätten berücksichtigt werden können.

Verblindung von Patienten und behandelnden Personen: Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

Die Einschätzung der Verzerrungsaspekte der eingeschlossenen Studie ist in einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F detailliert dokumentiert.

4.3.2.3.1.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen -- Anwendungsgebiet

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet

Studie	Mortalität	Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml)	CD4-Zellzahl	UEs
IMPAACT (P1093)	ja	ja	ja	ja

Studie	UE Schweregrad 3-4	SUEs	Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	UEs von besonderem Interesse
IMPAACT (P1093)	ja	ja	ja	ja

4.3.2.3.1.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

4.3.2.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen -- Anwendungsgebiet

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Mortalität - Anwendungsgebiet

Studie	Operationalisierung
IMPAACT (P1093)	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität wurde definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse bis zum Datenschnitt am 14.02.2015 ausgewertet. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die Behandlungszeit mit der Studienmedikation bei 22 der 23 Patienten in Kohorte IIA mehr als 24 Wochen und bei 16 Patienten mehr als 48 Wochen.

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

Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte für Mortalität – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IMPAACT (P1093)	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Verblindung Endpunkterheber: Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

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.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Es sind keine Todesfälle aufgetreten (⁷⁰ViiV, 2015, SAS Tabelle 6).

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

4.3.2.3.1.3.1.2 Endpunkt Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml) – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml) - Anwendungsgebiet

Studie	Operationalisierung
IMPAACT (P1093)	Die Responderrate zu Woche 24 wurde nach dem MSDF (Missing, Switch or Discontinuation = Failure)-Algorithmus bestimmt (auch als „Snapshot“-Algorithmus der FDA bekannt). Die Klassifizierung Responder (virologischer Erfolg) / Non-Responder (virologisches Versagen) erfolgt durch den letzten verfügbaren Wert der Viruslast im jeweiligen Studienintervall (<50 Kopien/ml oder ≥50 Kopien/ml), während der Patient unter Behandlung steht. Liegen in einem definierten Studienintervall keine Daten zur Viruslast vor, wird ein Patient als Non-Responder eingestuft. Darüber hinaus wird ein Patient auch als Non-Responder gezählt bei: • Abbruch der Behandlung mit Studienmedikation • Umstellung der Basistherapie, die laut Protokoll nicht zulässig ist • Umstellung der Basistherapie, die laut Protokoll zulässig ist – es sei denn die Entscheidung für die Umstellung wurde gemäß Dokumentation vor dem oder zum ersten Studienbesuch mit Messung der Viruslast (Woche 4) nach Umstellung der optimierten Hintergrundtherapie getroffen oder die HIV RNA betrug <400/<50 Kopien/ml vor der Umstellung. Die Auswertung für den Endpunkt Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml) erfolgte deskriptiv.

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

Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte für Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml) – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IMPAACT (P1093)	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Verblindung Endpunkterheber: Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

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.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – AT Population - Anwendungsgebiet

Studie	Ergebnisse für Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml) – AT Population	
IMPAACT (P1093)		Dolutegravir (Kohorte IIA)
	N	23
	Anzahl Patienten mit einer Viruslast <50 HIV RNA Kopien/ml zu Woche 2	
	n	4
	% (95% Konfidenzintervall)	17,4 (5,0; 38,8)
	Anzahl Patienten mit einer Viruslast <50 HIV RNA Kopien/ml zu Woche 24	
	n	14
	% (95% Konfidenzintervall)	60,9 (38,5; 80,3)
Quelle: (⁷⁰ ViiV, 2015, SAS Tabelle 53)		

Ein virologisches Ansprechen, definiert als Viruslast <50 HIV RNA Kopien/ml, erreichten zu Woche 24, 14 der 23 Patienten (60,9%).

Die folgende Abbildung zeigt das virologische Ansprechen, definiert als Viruslast <50 HIV RNA Kopien/ml, über die Studienzeit für die Untersuchungszeitpunkte Woche 2, 4, 8, 12, 16, 24.

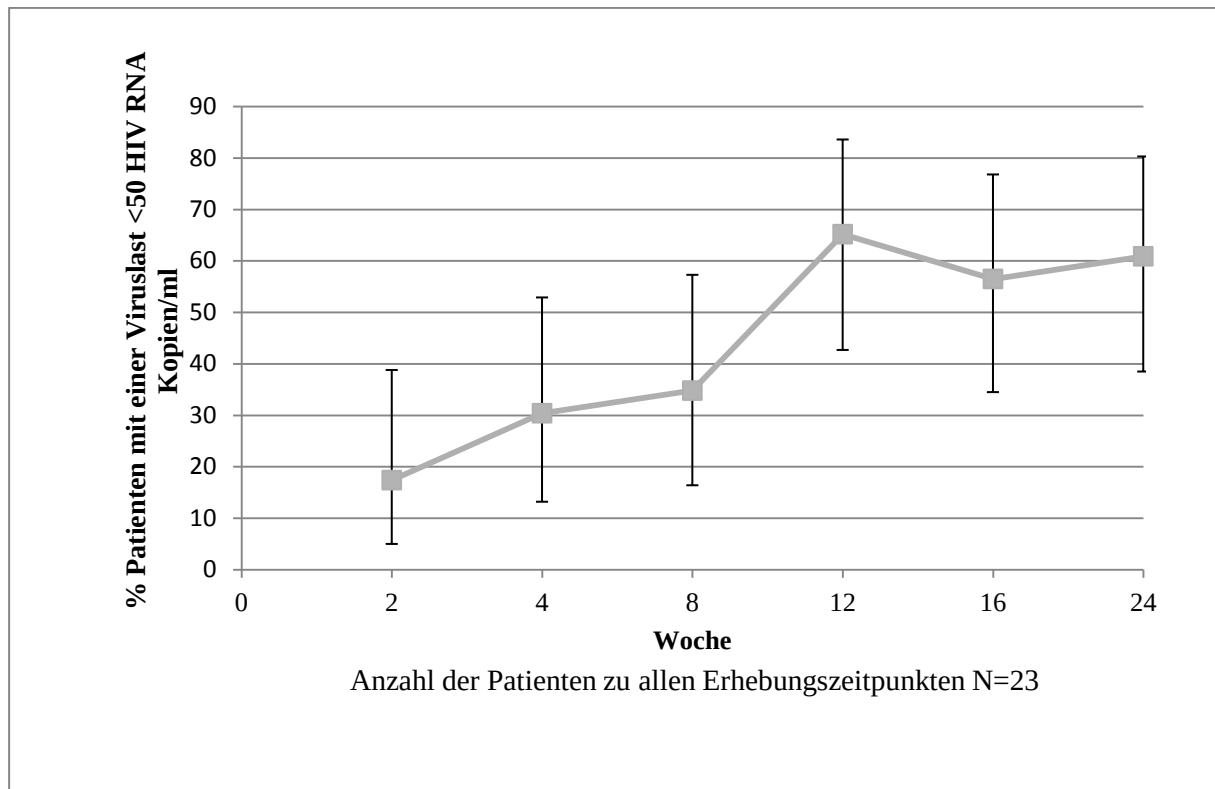


Abbildung 4-4: Virologisches Ansprechen definiert als Viruslast <50 HIV RNA Kopien/ml über die Studienzeit – AT Population

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.2.3.1.3 Endpunkt CD4-Zellzahl – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von CD4-Zellzahl - Anwendungsgebiet

Studie	Operationalisierung
IMPAACT (P1093)	Die Veränderung der CD4 Zellzahl (absolut und in Prozent) an Woche 24 bzw. 48 im Vergleich zu Baseline

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

Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für CD4-Zellzahl – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IMPAACT (P1093)	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Verblindung Endpunkterheber: Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

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.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für CD4-Zellzahl mit dem zu bewertenden Arzneimittel – AT Population - Anwendungsgebiet

Studie	Ergebnisse für CD4-Zellzahl – AT Population	
		Dolutegravir (Kohorte IIA)
IMPAACT (P1093)	N	23
	CD4 Zellen zu Baseline	
	n	23
	Median (Zellen/mm ³)	645,00
	Median (%)	24,00
	CD4 Zellen zu Baseline für Woche 24	
	n	21
	Median (Zellen/mm ³)	645,00
	Median (%)	24,00
	Veränderung an Woche 24 im Vergleich zu Baseline	

Studie	Ergebnisse für CD4-Zellzahl – AT Population	
		Dolutegravir (Kohorte IIA)
	Median (Min-Max) (Zellen/mm ³)	209,00 (-462,00-725,00)
	Median (Min-Max) (%)	8,00 (-4,50-21,00)
	CD4 Zellen zu Baseline für Woche 48	
	n	15
	Median (Zellen/mm ³)	645,00
	Median (%)	25,00
	Veränderung an Woche 48 im Vergleich zu Baseline	
	Median (Min-Max) (Zellen/mm ³)	373,00 (-441,00-980,00)
	Median (Min-Max) (%)	9,00 (-0,50-26,00)
Quelle: (⁷⁰ ViiV, 2015, SAS Tabelle 56, SAS Tabelle 57)		

Der mediane Baseline-Ausgangswert der Zellzahl betrug 645,00 Zellen/mm³. Dieser nahm um 209,00 Zellen/mm³ in Woche 24 und 373,00 Zellen/mm³ in Woche 48 für die Patienten, für die Daten zu diesem Zeitpunkt vorlagen, zu.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.2.3.1.3.1.4 Endpunkt Resistenzen gegenüber Integrasehemmern – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Resistenzen gegenüber Integrasehemmern - Anwendungsgebiet

Studie	Operationalisierung
IMPAACT (P1093)	Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils genotypische und phänotypische Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) durchgeführt. Definition PDVF: • Bestätigter Abfall der Viruslast um $<1,0 \log_{10}$ Kopien/ml bei oder nach Woche 12 außer bei einer Viruslast <400 Kopien/ml. (virologic failure) • Bestätigte Viruslastwerte >400 Kopien/ml zu je zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten, die mindestens 1 und maximal 4 Wochen auseinander liegen, bei oder nach Woche 24. (virologic failure) • Bestätigte Anstiege der HIV-1 RNA >400 Kopien/ml zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten im Abstand von mindestens einer Woche nach vorangegangenem bestätigtem Ansprechen zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten im Abstand von mindestens einer Woche mit Werten von <400 Kopien/ml. (virologic rebound) • Bestätigter Anstieg der Viruslast $>1,0 \log_{10}$ zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten im Abstand von mindestens einer Woche über dem niedrigsten Wert der Viruslast >400 Kopien/mL im Behandlungszeitraum. (virologic rebound)

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

Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte für CD4-Zellzahl – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IMPAACT (P1093)	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Verblindung Endpunkterheber: Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

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.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Resistenzen gegenüber Integrasehemmern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – AT Population – Anwendungsgebiet

Studie	Ergebnisse für Resistenzen gegenüber Integrasehemmern – AT Population	
IMPAACT (P1093)	Dolutegravir (Kohorte IIA) gesamt	
	N	23
	Patienten mit PDVF*	
	n	4
	Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	
	n	0
	Aufgetretene Abweichungen zur InI wt-Konsensus Sequenz an Baseline	
	Mutation S230N	
	n (%)	1 (4,3)
	Aufgetretene Abweichungen zur InI wt-Konsensus Sequenz an Woche 72	
	Mutation S230N	
	n (%)	1 (4,3)
*PDVF = Protocol defined virologic failure Quelle: (⁷⁰ ViiV, 2015, SAS Tabelle 71)		

Die einzige beobachtete Abweichung von der InI wt-Konsensus Sequenz trat bei einem Patienten mit Protokoll-definiertem virologischen Versagen zu Woche 24 auf und lag sowohl zu Baseline als auch zum Zeitpunkt des Protokoll-definierten virologischen Versagens an Woche 24 vor. Diese Mutation (S230N) wird jedoch von allen gängigen Resistenzalgorithmen als nicht resistenzvermittelnd eingestuft (⁷¹GRADE, 2016).

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.2.3.1.3.1.5 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse - Anwendungsgebiet

Studie	Operationalisierung
IMPAACT (P1093)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis zum Datenschnitt am 14.02.2015 gemeldet wurde. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die Behandlungszeit mit der Studienmedikation bei 22 der 23 Patienten in Kohorte IIA mehr als 24 Wochen und bei 16 Patienten mehr als 48 Wochen.

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

Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte für Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IMPAACT (P1093)	nein	ja	Ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Verblindung Endpunkterheber: Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

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.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – AT Population - Anwendungsgebiet

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse	
IMPAACT (P1093)		Dolutegravir (Kohorte IIA)*
	N	23
	Anteil der Patienten mit min. einem UE	
	n (%)	22 (95,7)
*Datenschnitt: 14.02.2015		
Quelle: (⁷⁰ ViiV, 2015, SAS Tabelle 21)		

Für 22 Patienten (95,7%) wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.2.3.1.3.1.6 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Schweregrad 3-4 – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse Schweregrad 3-4 - Anwendungsgebiet

Studie	Operationalisierung
IMPAACT (P1093)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) von Schweregrad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis zum Datenschnitt am 14.02.2015 gemeldet wurde. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die Behandlungszeit mit der Studienmedikation bei 22 der 23 Patienten in Kohorte IIA mehr als 24 Wochen und bei 16 Patienten mehr als 48 Wochen. Die Kategorisierung des Schweregrads eines UE erfolgte anhand der DAIDS (Division of AIDS) AE Grading Table. Grad 3 bzw. 4 entspricht demnach dem Grad „schwerwiegend“ bzw. „potentiell lebensbedrohlich“.

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

Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte für Unerwünschte Ereignisse Schweregrad 3-4 – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IMPAACT (P1093)	nein	ja	Ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Verblindung Endpunkterheber: Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

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.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Schweregrad 3-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – AT Population - Anwendungsgebiet

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Schweregrad 3-4	
IMPAACT (P1093)		Dolutegravir (Kohorte IIA)*
	N	23
	Anteil der Patienten mit min. einem UE Schweregrad 3-4	
	n (%)	2 (8,7)
*Datenschnitt: 14.02.2015 Quelle: (⁷⁰ ViiV, 2015, SAS Tabelle 21)		

Für 2 Patienten (8,7%) wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit Schweregrad 3-4 berichtet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.2.3.1.3.1.7 Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Anwendungsgebiet

Studie	Operationalisierung
IMPAACT (P1093)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis zum Datenschnitt am 14.02.2015 gemeldet wurde. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die Behandlungszeit mit der Studienmedikation bei 22 der 23 Patienten in Kohorte IIA mehr als 24 Wochen und bei 16 Patienten mehr als 48 Wochen. Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich des Schweregrads. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden Ereignisse dokumentiert, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, zu einer Hospitalisierung führten, eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, zu einer Behinderung oder Anomalität führten und mögliche Medikamenten-induzierte Leberschädigungen mit Hyperbilirubinämie. Weitere Ereignisse, die dazu führen, dass eine medizinische oder chirurgische Intervention notwendig wurde um ein Ereignis in der obigen aufgeführten Definition zu verhindern, wurden auch als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gezählt.

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

Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse– weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IMPAACT (P1093)	nein	ja	Ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Verblindung Endpunkterheber: Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

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.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – AT Population - Anwendungsgebiet

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
IMPAACT (P1093)		Dolutegravir (Kohorte IIA)*
	N	23
	Anteil der Patienten mit min. einem SUE	
	n (%)	3 (13,0)
*Datenschnitt: 14.02.2015 Quelle: (⁷⁰ ViiV, 2015, SAS Tabelle 21)		

Für 3 Patienten (13,0%) wurde mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.2.3.1.3.1.8 Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - Anwendungsgebiet

Studie	Operationalisierung
IMPAACT (P1093)	Anteil der Patienten, für die ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis zum Datenschnitt am 14.02.2015 gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die Behandlungszeit mit der Studienmedikation bei 22 der 23 Patienten in Kohorte IIA mehr als 24 Wochen und bei 16 Patienten mehr als 48 Wochen.

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

Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IMPAACT (P1093)	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Verblindung Endpunkterheber: Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

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.

Es sind keine Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse aufgetreten (Quelle: (⁷⁰ViiV, 2015, Abschnitt 7.1.2.).

4.3.2.3.1.3.1.9 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anwendungsgebiet

Studie	Operationalisierung
IMPAACT (P1093)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse, das bis zum Datenschnitts am 14.02.2015 gemeldet wurde. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die Behandlungszeit mit der Studienmedikation bei 22 der 23 Patienten in Kohorte IIA mehr als 24 Wochen und bei 16 Patienten mehr als 48 Wochen. Unerwünschte Ereignisse aus folgenden Gruppen waren als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse charakterisiert: • Überempfindlichkeit und Hautausschlag • Leber- und Gallenerkrankungen • Psychiatrische Erkrankungen (einschließlich Suizidalität) • Gastrointestinale Erkrankungen • Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen • Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IMPAACT (P1093)	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Verblindung Endpunkterheber: Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

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.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach maximalem Schweregrad mit dem zu bewertenden Arzneimittel– AT Population - Anwendungsgebiet

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach maximalem Schweregrad	
IMPAACT (P1093)		Dolutegravir (Kohorte IIA)*
	N	23
	Anteil der Patienten mit min. einem UE von besonderem Interesse	
	Überempfindlichkeit und Hautausschlag	
	Maximaler Schweregrad 1, n (%)	0 (0)
	Maximaler Schweregrad 2, n (%)	1 (4,3)**
	Maximaler Schweregrad 3, n (%)	0 (0)
	Maximaler Schweregrad 4, n (%)	0 (0)
	Leber- und Gallenerkrankungen	
	Maximaler Schweregrad 1, n (%)	1 (4,3)
	Maximaler Schweregrad 2, n (%)	0 (0)
	Maximaler Schweregrad 3, n (%)	0 (0)
	Maximaler Schweregrad 4, n (%)	0 (0)
	Psychiatrische Erkrankungen (einschließlich Suizidalität)	
	Maximaler Schweregrad 1, n (%)	2 (8,7)
	Maximaler Schweregrad 2, n (%)	0 (0)
	Maximaler Schweregrad 3, n (%)	1 (4,3)
	Maximaler Schweregrad 4, n (%)	0 (0)
	Gastrointestinale Erkrankungen	
	Maximaler Schweregrad 1, n (%)	5 (21,7)
	Maximaler Schweregrad 2, n (%)	5 (21,7)
	Maximaler Schweregrad 3, n (%)	0 (0)
	Maximaler Schweregrad 4, n (%)	0 (0)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
	Maximaler Schweregrad 1, n (%)	3 (13,0)
	Maximaler Schweregrad 2, n (%)	0 (0)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach maximalem Schweregrad
	Dolutegravir (Kohorte IIA)*
	Maximaler Schweregrad 3, n (%)
	0 (0)
	Maximaler Schweregrad 4, n (%)
	0 (0)
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege
	Maximaler Schweregrad 1, n (%)
	0 (0)
	Maximaler Schweregrad 2, n (%)
	2 (8,7)
	Maximaler Schweregrad 3, n (%)
	0 (0)
	Maximaler Schweregrad 4, n (%)
	0 (0)
*Datenschnitt: 14.02.2015	
** Eigene Berechnung	
Quelle: (⁷⁰ ViiV, 2015, Seite 57-58; Tabelle 24)	

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse sind gastrointestinale Erkrankungen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.2.3.1.3.1.10 Endpunkte der veröffentlichten 48-Wochen-Daten – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

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

Über die im Studienbericht dargestellten 24-Wochen-Daten hinaus liegt ein veröffentlichtes Poster mit ersten Ergebnissen von 48-Wochen-Daten vor (⁶⁹Wiznia, et al., 2016). Da für diese Daten noch keine komplette Auswertung mit validiertem Studienbericht vorliegt und daher der Stellenwert und die Vollständigkeit dieser 48-Wochen-Daten im Vergleich zu den 24-Wochen-Daten als geringer angesehen wird erfolgt hier eine separate Kurzdarstellung der in dem Poster enthaltenen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zu Woche 48.

Auf Basis der Angaben im Poster können auch keine detaillierten Angaben zur Operationalisierung und den Verzerrungsaspekten der dargestellten Endpunkte angegeben werden. Es wird jedoch von einer Übertragbarkeit der entsprechenden Angaben für die 24-Wochen-Daten auf die im Folgenden dargestellten 48-Wochen-Daten ausgegangen.

Studienpopulation

Von insgesamt 23 Patienten in Kohorte IIA haben 21 Patienten die Visite an Woche 48 absolviert. 2 Patienten haben die Studie vorzeitig abgebrochen, ein Patient mit virologischem Versagen und ein Patient wegen Umzug (Lost to follow up). Die Prozentuierung für die

Anzahl der Patienten basiert stets auf der Gesamtzahl der in Kohorte IIA eingeschlossenen Patienten (N=23).

Viruslast <50 HIV RNA Kopien/ml

Die Anzahl der Patienten mit einer Viruslast <50 HIV RNA Kopien/ml zu Woche 48 lag bei n=17 (73,9%, 95% Konfidenzintervall: (51,6% to 89,8%)).

Veränderung der CD4 Zellzahl

Die absolute Veränderung der CD4 Zellzahl an Woche 48 im Vergleich zu Baseline war im Median 387 Zellen/mm³ (IQR: (49, 575)), die prozentuale Veränderung betrug im Median 9% (IQR: (7%, 14%)).

Unerwünschte Ereignisse

Für 4 Patienten (17,4%) wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit Schweregrad 3 berichtet (Pneumonie, Abszess, Verhaltensstörung und Schmerzen in den Extremitäten).

Es traten keine unerwünschten oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit Grad 4 auf, ebenso wie Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.

4.3.2.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

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

Entsprechend der Dossiervorlage sollen potentielle Effektmodifikatoren mittels Interaktionstests untersucht werden, um zu zeigen, ob sich der Behandlungseffekt (Unterschied zwischen zwei Interventionen) zwischen den Subgruppen unterscheidet. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der eingeschlossenen Studie ist die Untersuchung von potentiellen Effektmodifikatoren für den Behandlungseffekt anhand von Interaktionstests nicht möglich.

Deshalb werden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen bzw. Subgruppenanalysen dargestellt.

4.3.2.3.2 Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer**4.3.2.3.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer****4.3.2.3.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer**

Tabelle 4-68: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Evidenztransfer

Studie Studiennummer (Studienname) (NCT-Nummer) (EU-CTR- Nummer)	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ING111521 (NCT00708110)	ja	ja	abgeschlossen	10 Tage	DTG 2mg qd, DTG 10mg qd, DTG 50mg qd, Placebo
ING112276 (SPRING-1) (NCT00951015) (2009-010269-21)	ja	ja	laufend (96 Wochen Analyse abgeschlossen)	mind. 96 Wochen, anschließend offene Extention Phase DTG 50mg	DTG 10mg qd, DTG 25mg qd, DTG 50mg qd, EFV 600mg qd jeweils plus ABC/3TC 600/300mg oder TDF/FTC 300/200mg qd
ING113086 (SPRING-2) (NCT01227824) (2009-017950-11)	ja	ja	laufend (96 Wochen Analyse abgeschlossen)	mind. 96 Wochen, anschließend offene Extention Phase DTG 50mg	DTG 50mg qd, RAL 400mg bid jeweils plus ABC/3TC 600/300mg oder TDF/FTC 300/200mg qd
ING114467 (SINGLE) (NCT01263015) (2010-020983-39)	ja	ja	abgeschlossen	mind. 96 Wochen, anschließend offene Extention Phase (bis mind. 144 Wochen)	DTG 50mg + ABC/3TC 600/300mg qd, EFV/TDF/FTC 600/200/300mg qd

Studie Studiennummer (Studienname) (NCT-Nummer) (EU-CTR- Nummer)	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ING111762 (SAILING) (NCT01231516) (2009-018001-51)	ja	ja	laufend (48 Wochen Analyse abgeschlossen)	mind. 48 Wochen, anschließend offene Extention Phase DTG 50mg	DTG 50mg qd, RAL 400mg bid jeweils plus individuelle Hintergrund-Therapie
ING114915 (FLAMINGO) (NCT01449929) (2011-003629-86)	ja	ja	laufend (48 Wochen Analyse abgeschlossen)	mind. 96 Wochen, anschließend offene Extention Phase DTG 50mg	DTG 50mg qd, DRV/RTV 800/100mg qd jeweils plus ABC/3TC 600/300mg oder TDF/FTC 300/200mg qd
ING116529 (VIKING-4) (NCT01568892)	ja	ja	abgeschlossen	7 Tage, anschließend offene Extention Phase DTG 50mg bid	DTG 50mg bid, Placebo jeweils plus individuelle Hintergrund-Therapie
ING117172 (ARIA) (NCT01910402) (2012-005823-34)	nein	ja	laufend	48 Wochen	DTG/ABC/3TC 50mg/ 600/300mg qd, ATV/r 300mg/100mg qd jeweils plus ABC/3TC 600/300mg oder TDF/FTC 300/200mg qd
201147 (STRIIVING) (NCT02105987) (obsolete NCT- Nummer: NCT02131025)	nein	ja	abgeschlossen	48 Wochen	DTG/ABC/3TC 50mg/ 600/300mg qd, jeweils plus aktuelle antiretrovirale Therapie mit PI (oder ATV ungeboostert) + 2 NRTIs oder NNRTI + 2 NRTIs oder INI (RAL or EVG)+ 2 NRTIs

Studie Studiennummer (Studienname) (NCT-Nummer) (EU-CTR- Nummer)	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ING117175 (NCT02178592)	nein	ja	laufend	48 Wochen+4 Wochen Extention anschließend offene Extention Phase	DTG 50mg EFV 600mg jeweils plus aktuelle antiretrovirale Therapie mit 2 NRTI während TB Therapie
PK12 (DolPHIN1) (NCT02245022)	nein	nein	laufend	≥24 Wochen	DTG 50mg EFV 600mg jeweils plus 3TC 300mg, TDF 300mg
(ASPIRE) (NCT02263326)	nein	nein	laufend	48 Wochen	DTG/3TC 50/300mg aktuelle antiretrovirale Therapie
SSAT 056 (NCT02285374)	nein	nein	unbekannt (gemäß clinicaltrials.gov, Zugriff am 07.02.2017)	12/16 Wochen	DTG 50mg EFV 600mg jeweils plus tenofovir 245mg/emtricitabine 200mg oder abacavir 600mg/lamivudine 300mg
201637 (SWORD-2) (NCT02422797) (2014-005148-16)	nein	ja	laufend	148 Wochen	DTG/RPV 50/25mg aktuelle antiretrovirale Therapie
201636 (SWORD-1) (NCT02429791) (2014-005147-40)	nein	ja	laufend	148 Wochen	DTG/RPV 50/25mg aktuelle antiretrovirale Therapie
DIORR (NCT02500446)	nein	nein	laufend	19 Wochen	DTG 50mg qd, Placebo jeweils plus individuelle Therapie
204861 (Gemini 1) (NCT02831673) (2015-004418-95)	nein	ja	laufend	148 Wochen	DTG/3TC 50/300mg DTG/TDF/FTC 50/300/200mg

Studie Studiennummer (Studienname) (NCT-Nummer) (EU-CTR- Nummer)	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
205543 Gemini 2 (NCT02831764) (2016-000459-28)	nein	ja	laufend	148 Wochen	DTG/3TC 50/300mg DTG/TDF/FTC 50/300/200mg
201584 (Flair) (NCT02938520) (2016-001646-25)	nein	ja	laufend	96 Wochen anschließend Extention mit CAB/RPV LA	CAB/RPV 30/25mg qd, dann CAB/RPV LA 400/600mg 4 wöchig ABC/DTG/3TC 600/50/300mg
SPARC-7 (NCT02961829)	nein	nein	laufend	48 Wochen	keine Intervention DTG+MVC DTG+ MVC + Nicotinamide DTG+ MVC+ Auranofin DTG+Dendritic cell vaccine DTG+Nicotinamide+ Auranofin+ Dendritic cell vaccine jeweils plus individuelle Therapie
A5343 12005 (NCT02583048)	nein	nein	laufend	24 Wochen	Bedaquilin 400 mg qd, dann Bedaquilin 200 mg 3/Woche Delamanid 100mg bid Bedaquilin 400 mg qd, dann Bedaquilin 200 mg 3/Woche+ Delamanid 100mg bid Nur HIV-positive Patienten: jeweils plus DTG 50mg+2 NRTIs
(Advanz-4) (NCT02337322) (2014-002281-70)	nein	ja	laufend	96 Wochen	ABC/3TC/DTG ABC/3TC/DRV/r

Studie Studiennummer (Studiename) (NCT-Nummer) (EU-CTR- Nummer)	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ANRS 169 2016-001683-11 (OPTIPRIM-2) (NCT02987530)	nein	nein	laufend	48 Wochen	DTG 50mg DRV/c 800/150mg jeweils plus TDF/FTC 245/200mg
DUA-1463-SPI-0320-I (Dualis) (NCT02486133) (2015-000360-34)	nein	nein	laufend	48 Wochen	DRV/RTV/DTG DRV/RTV/TDF/FTC oder DRV/RTV/ABC/3TC
(OSTEODOLU) (NCT01966822) (2013-000547-85)	nein	nein	abgeschlossen	48 Wochen	DTG 50mg PI/RTV jeweils plus ABC/3TC
NEAT 22/SSAT 060 (NCT02098837) (2013-003704-39)	nein	nein	laufend	96 Wochen	DTG 50mg Geboosterte PI, nach 48 Wochen DTG 50mg jeweils plus 2 NRTIs
200304 (NCT02227238) (RBR-3m6cny)	nein	ja	laufend	48 Wochen	DTG 50mg qd LPV/RTV 800/200mg qd oder 400/100mg bid jeweils plus 2 NRTIs
A5324 11909 (NCT02519777) (obsolete NCT- Nummer: NCT02406196)	nein	nein	laufend	96 Wochen	Placebo DTG 50mg oder 100mg DTG 50mg oder 100mg + MVC 150mg oder 600mg bid oder 300mg bid jeweils plus individuelle Therapie
Abkürzungen: qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, 3TC = Lamivudin, ABC = Abacavir, DTG = Dolutegravir, DRV = Darunavir, DRV/c = Darunavir+Cobicistat, DRV/r = Darunavir+Ritonavir, EFV = Efavirenz, FTC = Emtricitabin, LPV = Lopinavir, MVC = Maraviroc, PI = Protease-Inhibitor, RAL = Raltegravir, RTV = Ritonavir, TB = Tuberkulose, TDF = Tenofovir					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-68 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.

Obige Tabelle bildet den Stand zum 20.12.2016 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-68 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ING111521 (NCT00708110)	E6
ING113086 (SPRING-2) (NCT01227824) (2009-017950-11)	E3
ING114915 (FLAMINGO) (NCT01449929) (2011-003629-86)	E3
ING116529 (VIKING-4) (NCT01568892)	E6
ING117172 (ARIA) (NCT01910402) (2012-005823-34)	E3
201147 (STRIIVING) (NCT02105987) (obsolete NCT-Nummer: NCT02131025)	E6
ING117175 (NCT02178592)	A1
PK12 (DoIPHIN1) (NCT02245022)	A1
(ASPIRE) (NCT02263326)	A1
SSAT 056 (NCT02285374)	E6
201637 (SWORD-2) (NCT02422797) (2014-005148-16)	A1

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
201636 (SWORD-1) (NCT02429791) (2014-005147-40)	A1
DIORR (NCT02500446)	E6
204861 (Gemini 1) (NCT02831673) (2015-004418-95)	E3
205543 Gemini 2 (NCT02831764) (2016-000459-28)	E3
201584 (Flair) (NCT02938520) (2016-001646-25)	E3
SPARC-7 (NCT02961829)	A1
A5343 12005 (NCT02583048)	E6
(Advanz-4) (NCT02337322) (2014-002281-70)	E3
ANRS 169 2016-001683-11 (OPTIPRIM-2) (NCT02987530)	E3
DUA-1463-SPI-0320-I (Dualis) (NCT02486133) 2015-000360-34	A1
NEAT 22/SSAT 060 (NCT02098837) (2013-003704-39)	A1
200304 (NCT02227238) (RBR-3m6cny)	A1
A5324 11909 (NCT02519777)	A1

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
(obsolete NCT-Nummer: NCT02406196)	

Gemäß der Niederschrift zur G-BA Beratung vom 28.11.2016 (⁴⁹G-BA, 2016) sind in folgender Tabelle alle Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation HIV bei Erwachsenen im Dossier aufgeführt. Die zugehörigen Studienregistereinträge bzw. Studiendokumente sind in Modul 5 hinterlegt (ausgeschlossene Registereinträge unter Anhang 4-D4.2 und eingeschlossene Studien unter Studienberichte). Der Studienausschluss liegt der Studienregisterrecherche vom 20.12.2016 (Anhang B) zugrunde.

Tabelle 4-70: Alle Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation HIV bei Erwachsenen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

NCT-Nummer (EU-CRT Nummer)	Sponsor	Studientitel	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT00042289	Allergy, National Institute of, Diseases, Infectious, Health, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child and Development, Human	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy	E5
NCT00537966	Zurich, University of	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study	E5
NCT00708110	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults	E6
2008-006158-16	Radboud university medical, center	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANTiretroviral agents in HIV-infected pregnant women (PANNA)	E5
NCT00950859 (2009-010270-37)	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	A Pilot Study Assessing the Integrase Inhibitor GSK1349572 in HIV-infected Persons With Virus Resistant to Raltegravir	E5
NCT00951015 (2009-010269-21)	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects	Diese Studie wurde berücksichtigt
NCT01227824 (2009-017950-11)	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily	E3
NCT01231516 (2009-018001-51)	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults	Diese Studie wurde berücksichtigt
NCT01263015 (2010-020983-39)	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial)	Diese Studie wurde berücksichtigt
NCT01302847	Allergy, National Institute of and Diseases,	Safety of and Immune Response to Dolutegravir in	E5

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

NCT-Nummer (EU-CRT Nummer)	Sponsor	Studientitel	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	Infectious	HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents	
NCT01328041 (2009-017951-87)	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen	E5
NCT01353716	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	Dolutegravir Renal Impairment Study	E5
NCT01449929 (2011-003629-86)	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naïve Subjects	E3
NCT01499199	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naïve Subjects	E5
NCT01536873 (2011-001646-16)	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	Dolutegravir Expanded Access Study	E5
NCT01568892	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elvitegravir	E6
NCT01896921	Maryland, University of	Switch to Maraviroc + Integrase Inhibitor	E5
NCT01910402 (2012-005823-34)	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	A Study to Determine Safety and Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Women (ARIA)	E3
NCT01966822 (2013-000547-85)	SIDA, Fundacio Lluita Contra la	Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density	A1
NCT02016924	Sciences, Gilead	Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir or Cobicistat-boosted Darunavir in HIV-1 Infected, Treatment-Experienced, Virologically Suppressed Pediatric Subjects	E5

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

NCT-Nummer (EU-CRT Nummer)	Sponsor	Studientitel	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT02028819	University of Colorado, Denver	Compassionate Use of Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection	E5
NCT02067767 (2013-003197-27)	Hospital, Nantes University	Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD)	E6
NCT02069834	Hospital, Nantes University	Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS)	A1
NCT02075593 (2013-003527-11)	GlaxoSmithKline	ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection	E5
NCT02076386	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	A Prospective, Non-interventional Study of the Use of Dolutegravir as Part of Combination Antiretroviral Therapy in Routine Daily Practice in Germany	E5
NCT02098837 (2013-003704-39)	Trust, St Stephens Aids	Cardiovascular Risk in HIV Patients Switching From a Boosted Protease Inhibitor (PI) to Dolutegravir (DTG)	A1
NCT02105987 (obsolete NCT-Nummer NCT02131025)	Healthcare, ViiV, PPD and GlaxoSmithKline	A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen	E6
NCT02178592	Healthcare, ViiV, PPD and GlaxoSmithKline	Open-label Study of Dolutegravir (DTG) or Efavirenz (EFV) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Tuberculosis (TB) Co-infection	A1
NCT02211482	Foundation, The Huesped and Healthcare, ViiV	Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study	E5
NCT02218320	University of North Carolina, Chapel Hill, Sharp, Merck and Corp., Dohme	Comparison of Virologic and Immunologic Responses to Raltegravir and Dolutegravir in the Gastrointestinal Tract of HIV-Positive Adults	E5
NCT02245022	Liverpool, University of, Healthcare, ViiV and	Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in	A1

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

NCT-Nummer (EU-CRT Nummer)	Sponsor	Studientitel	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	University, Makerere	Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: A Pilot Study	
NCT02263326	Taiwo, Babafemi, Healthcare, ViiV and University, Northwestern	Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure	A1
NCT02284035	Arnaiz, Juan A. and Barcelona, Hospital Clinic of	Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine	E6
NCT02285374	Trust, St Stephens Aids and Healthcare, ViiV	Efavirenz to Dolutegravir Switch in Patients With CNS Toxicity	E6
NCT02302547	University Hospital, Tours, HOSPITAL, ORLEANS, Hospital, Poitiers University, Rochelle, Centre Hospitalier de La, HOSPITAL, SAINTES, HOSPITAL, FOCH, HOSPITAL, CAEN, HOSPITAL, HENRI MONDOR, HOSPITAL, HOTEL DIEU, HOSPITAL, CHARTRES, HOSPITAL, SAINT LOUIS, Hospital, Tourcoing and HOSPITAL, NIORT	Trial to Evaluate the Interest of a Reductive Anti Retroviral Strategy Using Dual Therapy Inspite of Triple Therapy	A1
NCT02337322 (2014-002281-70)	Arnaiz, Juan A. and Barcelona, Hospital Clinic of	Immune Recovery in Advanced , ARV-naïve, HIV-1-infected Individuals Taking Dolutegravir or Ritonavir-boosted Darunavir	E3
NCT02342769	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	Prospective Non-Interventional Observational Study of Use of TRIUMEQ and Corresponding Monitoring Measures in Clinical Practice in Germany	E5
NCT02351908	Trust, St Stephens Aids, Sharp, Merck and Corp., Dohme	Renal Integrase Study	E3
NCT02370979	University Hospital, Strasbourg, France	Impact of Starting a Dolutegravir-based Regimen on HIV-1 Proviral DNA Reservoir Of Treatment Naïve and Experienced Patients	E5
NCT02384395	Cynthia L Gay, MD, Healthcare, ViiV, Institute, National Cancer and University of North Carolina, Chapel Hill	Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine FDC Initiated During Acute HIV Infection	E5

NCT-Nummer (EU-CRT Nummer)	Sponsor	Studientitel	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT02386098	Squibb, Bristol-Myers	Strategy-confirming Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-experienced Adults	A1
NCT02397694	Sciences, Gilead	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults	E3
NCT02401828 (2014-005454-19)	Center, Erasmus Medical	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	A1
NCT02422797 (2014-005148-16)	Healthcare, ViiV, Janssen/GlaxoSmithKline and GlaxoSmithKline	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-2)	A1
NCT02429791 (2014-005147-40)	Healthcare, ViiV and Janssen, GlaxoSmithKline	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-1)	A1
NCT02478632	Healthcare, ViiV and Janssen, GlaxoSmithKline	Bone Mineral Density in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Adult Subjects Switching From a Tenofovir Regimen to a Dolutegravir Plus Rilpivirine Regimen	E5
NCT02486133 (2015-000360-34)	München, Technische Universität	Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir	A1
NCT02487706 (2015-000856-16)	SIDA, Fundacio Lluita Contra la	Assessment of Dolutegravir Removed by Hemodialysis in HIV-infected Patients With End-stage Renal Disease	E5
NCT02491242	Infecciosas, Asociacion para el Estudio de las Enfermedades	Dolutegravir-based Dual Therapies in HIV-infected Patients With Virological Suppression	E5
NCT02499978	University, Stanford, Janssen Scientific Affairs, LLC and University of Colorado, Denver	Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated	A1

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

NCT-Nummer (EU-CRT Nummer)	Sponsor	Studientitel	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
		Toxicity	
NCT02500446	Melbourne, University of, Alfred, The and Healthcare, ViiV	Dolutegravir Impact on Residual Replication	E6
NCT02509195	Trust, St Stephens Aids and Healthcare, ViiV	SSAT064: Pharmacokinetics of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in HIV Patients of 60 Years and Over	E5
NCT02513147 (2014-004331-39)	Institute, Hospital Universitari Vall d'Hebron Research, University Hospital, Ghent and IrsiCaixa	HIV Reservoir Dynamics After Switching to Dolutegravir in Patients on a PI and 2 NRTI Based Regimen	E6
NCT02519777 (Obsolete NCT-Nummer NCT02406196)	Allergy, National Institute of and Diseases, Infectious	Integrase and Maraviroc Intensification for Neurocognitive Dysfunction (InMIND)	A1
NCT02527096	Health, French National Institute for, AIDS, Medical Research National Agency for Research on, Hepatitis, Viral and Healthcare, ViiV	A Trial Evaluating Maintenance Therapy With Lamivudine (Epivir®) and Dolutegravir (Tivicay®) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected Patients Virologically Suppressed With Triple Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) (ANRS 167 Lamidol)	E5
NCT02542852	Antonella, Castagna, Squibb, Bristol-Myers, Healthcare, ViiV and Raffaele, Ospedale San	A Study of a Nucleoside Sparing Regimen in HIV-1 Infected Patients With Detectable Viremia	E5
NCT02551523	Zurich, University of	Early Simplified: A Trial to Compare the Efficacy of Standard of Care Combination Antiretroviral Therapy With a Simplified Dolutegravir Monotherapy in Patients With a Primary HIV-1 Infection	E3
NCT02556268	Bayer	Interaction With HIV Antiretroviral Agents	E5
NCT02557997	University Hospital, Strasbourg, France	Effects of Dolutegravir Based Regimen on HIV-1 Reservoir and Immune Activation	E5
NCT02566707 (2014-004488-19)	University, Radboud	Pharmacokinetics of Atazanavir Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance	E5

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

NCT-Nummer (EU-CRT Nummer)	Sponsor	Studientitel	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
		Regimen	
NCT02572947	Alexandra, Calmy and University Hospital, Geneva	A Pilot Study of MONOtherapy of DOLutegravir in HIV-1 Virologically Suppressed Patients	E5
NCT02582684	Group, AIDS Clinical Trials, Allergy, National Institute of and Diseases, Infectious	Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients	E5
NCT02583048	Allergy, National Institute of and Diseases, Infectious	Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis	E6
NCT02588820 (2015-000251-24)	Cinca, David Garcia, Biomédica, Fundacion Clinic per a la Recerca and Barcelona, Hospital Clinic of	Impact of Extremely Early Antiretroviral Therapy to Reduce Vlr al REservoir and Induce Functional CURE of HIV-1 Infection	E5
NCT02596334	d'Orléans, Centre Hospitalier Régional	Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of TiviCAY® Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected Patients	A1
NCT02603120 (2015-004025-14)	Sciences, Gilead	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	A1
NCT02607930 (2015-004024-54)	Sciences, Gilead	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	E3
NCT02607956 (2015-003988-10)	Sciences, Gilead	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	E3
NCT02656511	University of California, San Francisco, Healthcare, ViiV and Sciences, Gilead	Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy During "Hyperacute" HIV Infection	E5

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

NCT-Nummer (EU-CRT Nummer)	Sponsor	Studientitel	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT02659761	Dublin, University College, Hospital, Mater Misericordiae University and Healthcare, ViiV	Triumeq As an Integrase Single Tablet Regimen in People With HIV Who Inject Drugs	E5
NCT02715479	Squibb, Bristol-Myers	A Study to Evaluate the Effect of BMS-955176 on Pharmacokinetics of Dolutegravir and the Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of BMS-955176	E5
NCT02777229	Health, French National Institute for, AIDS, Medical Research National Agency for Research on, Hepatitis, Viral and Developpement, Institut de Recherche pour le	Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings	E3
NCT02800655	UCSD, mHealth, Health, National Institute of Mental, Sciences, Gilead, Healthcare, ViiV, GlaxoSmithKline and Proteus Digital Health, Inc.	Digital Health Feedback System for Longitudinal Measurement of Medication Adherence During Initial ARV Therapy	E5
NCT02831673 (2015-004418-95)	Healthcare, ViiV, PPD and GlaxoSmithKline	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir Plus Lamivudine With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 1)	E3
NCT02831764 (2016-000459-28)	Healthcare, ViiV, PPD and GlaxoSmithKline	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 2)	E3
NCT02878642	University Hospital, Caen	Adherence to Dolutegravir and Outcome	E5
NCT02882230	Rothschild, Fondation Ophtalmologique Adolphe de	Evaluation of Neurologic and Psychiatric Adverse Events of Several Antiretroviral Drugs in Real Life Setting	E5
2016-001536-36	Fundació Clínic per a la Recerca, Biomèdica	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients	E5
NCT02924389	University, Emory and Health, National Institutes of	Dolutegravir in Reservoirs	E5

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

NCT-Nummer (EU-CRT Nummer)	Sponsor	Studientitel	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT02938520 (2016-001646-25)	Healthcare, ViiV, Pharmaceuticals, Janssen and GlaxoSmithKline	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naïve Participants	E3
NCT02961829	Paulo, Federal University of São, Paulo, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São, Tecnológico, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e and Healthcare, ViiV	Multi Interventional Study Exploring HIV-1 Residual Replication: a Step Towards HIV-1 Eradication and Sterilizing Cure	A1
NCT02976259	M'Ba, Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée - Fondation Internationale Léon	Kinetics of HIV-RNA Decay in Seminal Plasma of Men Treated by Dolutegravir at the Time of Primary HIV Infection	E5
NCT02987530	Health, French National Institute for, AIDS, Medical Research National Agency for Research on, Hepatitis, Viral and Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France	National Multicenter Trial Evaluating Two Treatments in Patients With Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection	E3
2013-003243-36	Unidad de, V. I. H. Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital de Bellvitge	Dolutegravir HIV-1 viral decay and pharmacokinetics in semen in ARV-naïve patients initiating Abacavir/Lamivudine plus Dolutegravir	E5
2014-003710-84	Imperial College, London	The Central Nervous System Effects of Two Different HIV-Integrase Inhibitor Containing Antiretroviral Regimens	A1
2015-000274-35	Fundació Lluita contra la, Sida	An open-label, randomized, controlled clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged viro	A1
DRKS00006321	D. e. V. v. d. D. m. K. S. u. D. m. S. K. No	PROPHET: Prospective clinical and pharmacoeconomic outcomes study of different first-line antiretroviral treatment strategies	E5

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

NCT-Nummer (EU-CRT Nummer)	Sponsor	Studientitel	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
200304 (NCT02227238) (RBR-3m6cny)	V. H. U. S. N. Vii and R. J. B. GlaxoSmithKline - Rio de Janeiro	Comparative efficacy and safety study of dolutegravir and lopinavir/ritonavir in second-line treatment	A1

4.3.2.3.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche - Evidenztransfer

Das Flussdiagramm in Abbildung 4-5 zeigt den Selektionsprozess im Rahmen der Literaturrecherche. Insgesamt ergaben sich aus den drei Datenbanken 1043 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (95) wurden 948 Publikationen einem Titel-/Abstractscreening unterzogen. Aufgrund dieses Screening wurden 935 Studien ausgeschlossen. Die verbleibenden Publikationen (13) wurde einem Volltextscreening unterzogen. Als Resultat ergaben sich aus der bibliografischen Literaturrecherche 3 relevante Studien.

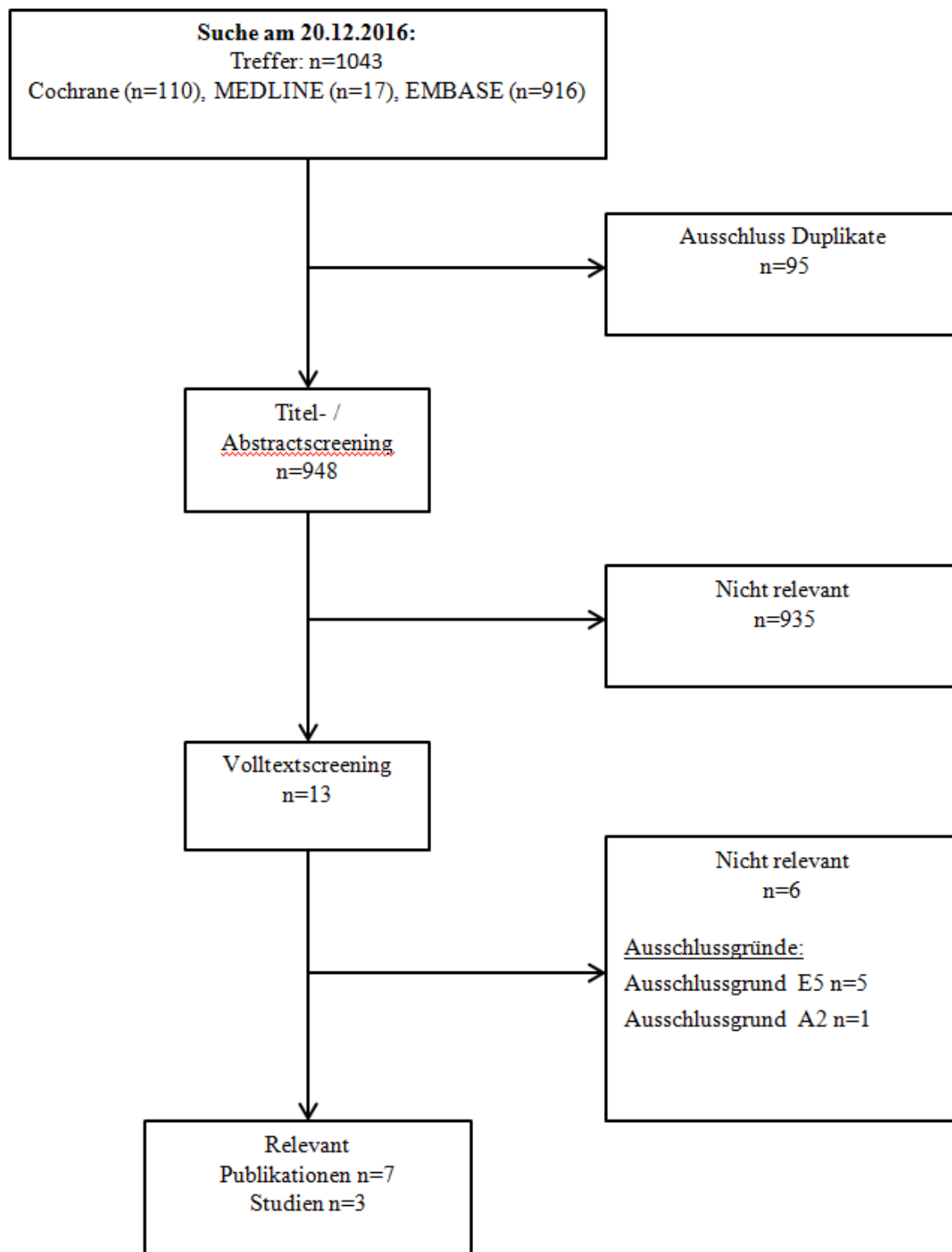


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

4.3.2.3.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern - Evidenztransfer

Tabelle 4-71: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie (NCT Nummer)	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
ING112276 (SPRING-1) (NCT00951015) (2009-010269-21)	<u>clinicaltrials.gov:</u> (⁷² Clinicaltrials.gov, 2013) <u>EU-CTR:</u> ^b (⁷³ EUCTR, 2009) <u>WHO ICTRP:</u> (⁷⁴ ICTRP, 2015) (⁷⁵ ICTRP, 2014) ^b <u>PharmNet.Bund:</u> ^b (⁷⁶ PharmNet.Bund, 2014)	ja	ja	laufend (96 Wochen Analyse abgeschlossen)
ING114467 (SINGLE) (NCT01263015) (2010-020983-39)	<u>clinicaltrials.gov:</u> (⁷⁷ clinicaltrials.gov, 2016) <u>EU-CTR:</u> (⁷⁸ EUCTR, 2010) <u>WHO ICTRP:</u> (⁷⁹ ICTRP, 2015) (⁸⁰ ICTRP, 2016) <u>PharmNet.Bund:</u> ^b (⁸¹ PharmNet.Bund, 2014)	ja	ja	abgeschlossen
ING111762 (SAILING) (NCT01231516) (2009-018001-51)	<u>clinicaltrials.gov:</u> (⁸² clinicaltrials.gov, 2014) <u>EU-CTR:</u> ^b (⁸³ EUCTR, 2010) <u>WHO ICTRP:</u> (⁸⁴ ICTRP, 2015) (⁸⁵ ICTRP, 2015) ^b	ja	ja	laufend (48 Wochen Analyse abgeschlossen)
ING117175 (NCT02178592)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b (⁸⁶ clinicaltrials.gov, 2016) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (⁸⁷ ICTRP, 2016)	ja	nein	laufend
200304 (NCT02227238) (RBR-3m6cny)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b (⁸⁸ clinicaltrials.gov, 2016) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (⁸⁹ ICTRP, 2016) (⁹⁰ ICTRP, 2016)	ja	nein	laufend
PK12 (DolPHIN1)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b (⁹¹ Clinicaltrials.gov, 2015)	ja	nein	laufend

Studie (NCT Nummer)	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
(NCT02245022)	<u>WHO ICTRP:</u> ^b (⁹² ICTRP, 2015)			
(ASPIRE) (NCT02263326)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b (⁹³ clinicaltrials.gov, 2016) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (⁹⁴ ICTRP, 2016)	ja	nein	laufend
201637 (SWORD-2) (NCT02422797) (2014-005148-16)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b (⁹⁵ clinicaltrials.gov, 2016) <u>EU-CTR:</u> ^b (⁹⁶ EUCTR, 2015) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (⁹⁷ ICTRP, 2016) (⁹⁸ ICTRP, 2015) <u>PharmNet.Bund:</u> ^b (⁹⁹ PharmNet.Bund, 2015)	ja	nein	laufend
201636 (SWORD-1) (NCT02429791) (2014-005147-40)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b (¹⁰⁰ clinicaltrials.gov, 2016) <u>EU-CTR:</u> ^b (¹⁰¹ EUCTR, 2015) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (¹⁰² ICTRP, 2016) (¹⁰³ ICTRP, 2015) <u>PharmNet.Bund:</u> ^b (¹⁰⁴ PharmNet.Bund, 2015)	ja	nein	laufend
SPARC-7 (NCT02961829)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b (¹⁰⁵ clinicaltrials.gov, 2016) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (¹⁰⁶ ICTRP, 2016)	ja	nein	laufend
CHRO 2015-03 (MONCAY) (NCT02596334)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b (¹⁰⁷ clinicaltrials.gov, 2016) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (¹⁰⁸ ICTRP, 2016)	nein	nein	laufend
RC13_0322 2013-003344-23 (DORISS) (NCT02069834)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b (¹⁰⁹ clinicaltrials.gov, 2015) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (¹¹⁰ ICTRP, 2015)	nein	nein	abgebrochen
DUA-1463-SPI-0320-I (Dualis)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b (¹¹¹ clinicaltrials.gov, 2016) <u>EU-CTR:</u> ^b	ja	nein	laufend

Studie (NCT Nummer)	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
(NCT02486133) (2015-000360-34)	(¹¹² EUCTR, 2015) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (¹¹³ ICTRP, 2016) (¹¹⁴ ICTRP, 2016) <u>PharmNet.Bund:</u> ^b (¹¹⁵ PharmNet.Bund, 2015)			
(OSTEODOLU) (NCT01966822) (2013-000547-85)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b (¹¹⁶ clinicaltrials.gov, 2015) <u>EU-CTR:</u> ^b (¹¹⁷ EUCTR, 2013) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (¹¹⁸ ICTRP, 2015) (¹¹⁹ ICTRP, 2015)	ja	nein ^c	abgeschlossen
NEAT 22/SSAT 060 (NCT02098837) (2013-003704-39)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b (¹²⁰ clinicaltrials.gov, 2016) <u>EU-CTR:</u> ^b (¹²¹ EUCTR, 2014) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (¹²² ICTRP, 2016) (¹²³ ICTRP, 2015)	ja	nein	laufend
PHAO13-TP/TRULIGHT (NCT02302547)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b (¹²⁴ clinicaltrials.gov, 2015)	nein	nein	laufend
CIIS (2014-003710-84)	<u>EU-CTR:</u> ^b (¹²⁵ EUCTR, 2014) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (¹²⁶ ICTRP, 2015)	nein	nein	laufend
51858 (NCT02401828) (2014-005454-19)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b (¹²⁷ clinicaltrials.gov, 2016) <u>EU-CTR:</u> ^b (¹²⁸ EUCTR, 2015) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (¹²⁹ ICTRP, 2016) (¹³⁰ ICTRP, 2015)	nein	nein	laufend
DOLAM (2015-000274-35)	<u>EU-CTR:</u> ^b (¹³¹ EUCTR, 2015) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (¹³² ICTRP, 2015)	nein	nein	laufend
A5324 11909	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b	ja	nein	laufend

Studie (NCT Nummer)	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
(NCT02519777) (obsoleter NCT-Nummer: NCT02406196)	(¹³³ clinicaltrials.gov, 2016) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (¹³⁴ ICTRP, 2016) (¹³⁵ ICTRP, 2015)			
GS-US-380-1844 (NCT02603120) (2015-004025-14)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b (¹³⁶ clinicaltrials.gov, 2016) <u>EU-CTR:</u> ^b (¹³⁷ EUCTR, 2016) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (¹³⁸ ICTRP, 2016) <u>PharmNet.Bund:</u> ^b (¹³⁹ PharmNet.Bund, 2015)	nein	nein	laufend
AI468-048 (NCT02386098)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b (¹⁴⁰ clinicaltrials.gov, 2016) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (¹⁴¹ ICTRP, 2016)	nein	nein	laufend
deNUC (NCT02499978)	<u>clinicaltrials.gov:</u> ^b (¹⁴² clinicaltrials.gov, 2016) <u>WHO ICTRP:</u> ^b (¹⁴³ ICTRP, 2016)	nein	nein	abgebrochen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Da für diesen Studienregistereintrag weder Ergebnisse noch ein Hinweis auf eine externe Publikation vorhanden waren, wurde dieser aufgrund des Einschlusskriteriums A1 im Rahmen der Studienregistersuche ausgeschlossen. c: Die Publikation dieser Studie (¹⁴⁴Negredo, et al., 2016) wurde erst am Tag der Literaturrecherche veröffentlicht und war deshalb zu diesem Zeitpunkt noch nicht in den relevanten Datenbanken (Embase, Medline, Cochran) enthalten.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-71 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 Recherche ist zum 20.12.2016 abgebildet.

4.3.2.3.2.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten - Evidenztransfer

Tabelle 4-72: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel -
Evidenztransfer

Studie Studiennum- mer (Studiennam- e) (NCT- Nummer) (EU-CTR- Nummer)	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertend- en Arzneimitt- els (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Nicht-vorbehandelte Patienten						
ING112276 (SPRING-1) (NCT00951015) (2009-010269-21)	ja	ja	nein	ja (¹⁴⁵ GSK, 2011; ¹⁴⁶ ViiV, 2012)	ja <u>clinicaltrials.gov:</u> (⁷² Clinicaltrials.gov, 2013) (¹⁴⁷ clinicaltrials.gov, 2013) <u>EU-CTR:</u> (⁷³ EUCTR, 2009) <u>WHO ICTRP:</u> (⁷⁴ ICTRP, 2015) (⁷⁵ ICTRP, 2014) <u>PharmNet.Bund:</u> (⁷⁶ PharmNet.Bund, 2014)	ja (¹⁴⁸ Rockstroh, et al., 2010; ¹⁴⁹ Stellbrink, et al., 2013; ¹⁵⁰ van Lunzen, et al., 2012)
ING114467 (SINGLE) (NCT01263015) (2010-020983-39)	ja	ja	nein	ja (¹⁵¹ ViiV, 2012; ¹⁵² ViiV, 2015; ¹⁵³ ViiV, 2013)	ja <u>clinicaltrials.gov:</u> (⁷⁷ clinicaltrials.gov, 2016) (¹⁵⁴ clinicaltrials.gov, 2016) <u>EU-CTR:</u> (⁷⁸ EUCTR, 2010) (¹⁵⁵ EUCTR, 2016) <u>WHO ICTRP:</u> (⁷⁹ ICTRP, 2015) (⁸⁰ ICTRP, 2016)	ja (¹⁵⁶ Walmsley, et al., 2013; ¹⁵⁷ Tebas, et al., 2015; ¹⁵⁸ Walmsley, et al., 2015)
Vorbehandelte Patienten						
ING111762 (SAILING) (NCT01231516)	ja	ja	nein	ja (¹⁵⁹ ViiV, 2013)	ja <u>clinicaltrials.gov:</u> (⁸² clinicaltrials.gov, 2014)	ja (¹⁶¹ Cahn, et al., 2013)

Studie Studiennummer (Studiennamen) (NCT-Nummer) (EU-CTR-Nummer)	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
(2009-018001-51)					(¹⁶⁰ clinicaltrials.gov, 2014) <u>EU-CTR:</u> (⁸³ EUCTR, 2010) <u>WHO ICTRP:</u> (⁸⁴ ICTRP, 2015) (⁸⁵ ICTRP, 2015)	
(OSTEODOLU) (NCT01966822) (2013-000547-85)	nein	nein	ja	nein	ja <u>clinicaltrials.gov:</u> (¹¹⁶ clinicaltrials.gov, 2015) <u>EU-CTR:</u> (¹¹⁷ EUCTR, 2013) <u>WHO ICTRP:</u> (¹¹⁸ ICTRP, 2015) (¹¹⁹ ICTRP, 2015)	ja (¹⁴⁴ Negredo, et al., 2016) ^d
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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Die Publikation dieser Studie (¹⁴⁴Negredo, et al., 2016) wurde erst am Tag der Literaturrecherche veröffentlicht und war deshalb zu diesem Zeitpunkt noch nicht in den relevanten Datenbanken (Embase, Medline, Cochran) enthalten. Die in der Publikation für diese Studie angegebene NCT Nummer (NCT02577042) verweist fälschlicherweise auf eine andere Studie des Sponsors.						

4.3.2.3.2.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen - Evidenztransfer

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.

Als Basis für den Evidenztransfer wurden hier die Angaben aus den entsprechenden Abschnitten von Modul 4 des Nutzendossiers für Dolutegravir bei Patienten ab ≥ 12 Jahren übernommen (³⁹ViiV, 2014).

4.3.2.3.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen - Evidenztransfer

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

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

Tabelle 4-73: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ING112276 (SPRING-1)	RCT, partiell verblindet (DTG- Dosierungen: doppelblind, EFV: offen), parallel, Nicht- Unterlegenheitsstudie	Erwachsene HIV1- Patienten ohne antiretroviraler Vorbehandlung und mit einer Ausgangsviruslast von mindestens 1000 Kopien/ml	DTG* 10mg (n=53) DTG* 25mg (n=52) DTG* 50mg (n=51) EFV* 600mg (n=52)	Randomisierte Phase: 96 Wochen anschließend nicht- randomisierte Phase (Kombination aller DTG-Patienten auf 50 mg Dosierung)	34 Zentren weltweit (Europa: 19, USA: 12, Russland: 3) seit 7/2009 laufend (Datenbankschluss für 96 Wochen- Auswertung: 9/2011)	Anteil Patienten mit Viruslast <50Kopien/ml zu 16 Wochen; Viruslast (weitere Operationalisierungen), Krankheitsprogression bzgl. CDC-Kategorien, Resistenzentwicklung, CD4-Zellzahl, Pharmakokinetik, unerwünschte Ereignisse
ING114467 (SINGLE)	RCT, doppelblind, parallel, Nicht- Unterlegenheitsstudie	Erwachsene HIV1- Patienten ohne antiretroviraler Vorbehandlung und mit einer Ausgangsviruslast von mindestens 1000 Kopien/ml	DTG*50mg (n=422) EFV*600mg (n=422)	Doppelblinde Phase: 96 Wochen anschließend offene Phase bis Woche 144	136 Zentren weltweit (Europa: 71, USA: 51, Kanada:10, Australien: 4) seit 2/2011 laufend (Datenbankschluss für 96 Wochen- Auswertung: 5/2013)	Anteil Patienten mit Viruslast <50Kopien/ml zu 48 Wochen; Viruslast (weitere Operationalisierungen), Krankheitsprogression bzgl. CDC-Kategorien, Resistenzentwicklung, CD4-Zellzahl, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
ING111762 (SAILING)	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene HIV1- Patienten mit antiretroviraler Vortherapie, ohne vorheriger	DTG** 50mg (n=360) RAL** 800mg (n=364)	Doppelblinde Phase: 48 Wochen anschließend offene Phase für die Patienten im DTG-	156 Zentren weltweit (u.a. Europa: 46, Nordamerika: 68) seit 10/2010 laufend (Datenbankschluss	Anteil Patienten mit Viruslast <50Kopien/ml zu 48 Wochen; Viruslast (weitere Operationalisierungen),

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

	Integraseinhibitor- Behandlung und einer Ausgangs- viruslast von mindestens 400 Kopien/ml	Arm	für 48 Wochen- Auswertung: 2/2013)	Krankheitsprogression bzgl. CDC-Kategorien, Resistenzentwicklung, CD4-Zellzahl, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Abkürzungen: RCT = randomisierte klinische Studie, DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, CDC = Centers for Disease Control and Prevention

* jeweils zusätzlich zur Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

** jeweils zusätzlich zur optimierten individuellen antiretroviralen Hintergrund-Therapie; individuelle Kombinationen siehe Studienbericht der Studie ING111762 (SAILING) Tabelle 6.35

Tabelle 4-74: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Dolutegravir	Vergleichsintervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ING112276* (SPRING-1)	DTG 50mg qd, 2 Tabletten (je 25mg) einmal täglich + ABC/3TC 600mg/300mg oder TDF/FTC 300mg/200 mg, jeweils 1 Tablette täglich	EFV 600mg qd, 1 Tablette täglich + ABC/3TC 600mg/300 mg oder TDF/FTC300 mg/200mg, jeweils 1 Tablette täglich	Patienten ohne antiretroviraler Vorbehandlung (nicht-vorbehandelte Patienten)
ING114467 (SINGLE)	DTG 50mg qd, 1 Tablette täglich + ABC/3TC 600mg/300mg, 1 Tablette täglich + Placebo, 1 Tablette täglich (matching EFV/TDF/FTC Fixkombination)	EFV/TDF/FTC (600mg/200mg/300mg) als Fixkombination, 1 Tablette täglich + Placebo, 2 Tabletten täglich (matching DTG bzw. ABC/3TC)	Patienten ohne antiretroviraler Vorbehandlung (nicht-vorbehandelte Patienten)
ING111762 (SAILING)	DTG 50mg qd, 1 Tablette täglich + Individuelle Hintergrund- Therapie + Placebo, 2 Tabletten täglich (matching RAL)	RAL 400mg bid, 2 Tabletten täglich + Individuelle Hintergrund-Therapie + Placebo, 1 Tablette täglich (matching DTG)	Patienten mit antiretroviraler Vortherapie, ohne vorheriger Integraseinhibitor-Behandlung

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, TDF = Tenofovir, FTC = Emtricitabin, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich

* zwei weitere DTG-Studienarme (10mg, 25mg) werden in der Tabelle nicht dargestellt, da sie für die vorliegende Bewertung nicht relevant sind.

Tabelle 4-75: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel [(ITT-E Population (SPRING-1 und SINGLE) bzw. mITT-E Population (SAILING))] - Evidenztransfer

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] (MW±SD)	Geschlecht [w /m] (%)	Ethnizität [Weiße/Nicht- Weiße/kA] (%)	Baseline Viruslast [≤/ >100.000 Kopien/ml] (%)	Baseline CD4- Zellzahl [</ ≥350/μl] (%)	CDC Kategorie [A/B/C] (%)	Backbone Therapie [TDF+FTC / ABC+3TC] (%)
ING112276 (SPRING-1)								
DTG* 50mg qd	51	37,0 ± 8,9	12/88	75/25/0	76/24	43/57***	80/20/0	67/33
EFV* 600 mg qd	50	40,7 ± 11,2	12/88	86/14/0	78/22	52/48***	90/8/2	68/32
ING114467 (SINGLE)								
DTG* 50mg qd	414	36,5 ± 10,7	16/84	69/31/0	68/32	53/47	83/13/4	0/100
EFV* 600 mg qd	419	36,4 ± 10,4	15/85	68/32/0,2	69/31	53/47	84/12/4	100/0
ING111762 (SAILING)								
DTG** 50mg qd	354	42,6±10,5	30/70	50/49/0,3	81/19	72/28	31/20/49	0/2
RAL** 400 mg bid	361	42,5±9,8	34/66	48/51/0,3	80/20	73/27	32/25/44	0,3/2

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, TDF = Tenofovir, FTC = Emtricitabin, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

** jeweils zusätzlich zur optimierten individuellen antiretroviralen Hintergrund-Therapie; individuelle Kombinationen siehe Studienbericht

*** in SPRING-1: CD4-Zellzahl-Kategorien <300 vs. ≥300/ μl

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

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

Die beiden Studien bei nicht-vorbehandelten Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sind vergleichbar hinsichtlich demographischer Merkmale sowie des Schweregrads zu Studienbeginn. Die Unterschiede in der Backbone-Therapie haben keinen Einfluss auf die vorliegende Nutzenbewertung, da die verschiedenen Kombinationen (Tenofovir + Emtricitabin oder Abacavir + Lamivudin) als gleichwertig gelten (siehe hierzu auch Abschnitt 3.1 in Modul 3 (¹⁶²ViiV, 2014)).

Eine der beiden Einzelstudien (SPRING-1) musste lt. Verfahrensordnung mit einem hohen Verzerrungspotenzial eingestuft werden (aufgrund nur partieller Verblindung), was jedoch nur für die Endpunkte bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit auch in einem endpunktspezifischen erhöhten Verzerrungspotenzial resultiert (für die Wirksamkeitsendpunkte und für die Mortalität hingegen nicht). Deshalb wird diese Studie gemeinsam (und auch meta-analytisch) mit der Studie SINGLE betrachtet und interpretiert, die nur niedriges Verzerrungspotenzial besitzt. Dieses Vorgehen wird auch durch das Vorliegen von lediglich geringen Heterogenitäten in den Meta-Analysen gestützt.

Die Studie bei den vorbehandelten Patienten (SAILING) weist naturgemäß ein etwas anderes Kollektiv auf. Diese Patienten sind im Durchschnitt älter und weisen zu Studienbeginn eine höhere Krankheitsaktivität auf.

Da die beiden entsprechenden Populationen mit therapeutischem Zusatznutzen (nicht-vorbehandelte bzw. vorbehandelte) im Rahmen dieser Nutzenbewertung getrennt betrachtet werden, spielen die Unterschiede in den beiden Kollektiven keine Rolle.

Die Übertragbarkeit beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext wird aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten als gegeben angesehen.

Für die nachfolgende Darstellung werden für Wirksamkeitsendpunkte jeweils die Ergebnisse des ITT-E (ITT-Exposed) Kollektivs dargestellt. Das ITT-E Kollektiv umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten. Für SAILING wurde im Studienbericht ein modifiziertes ITT-E Kollektiv (mITT-E) ausgewertet. In dieser Studie wurde ein russisches Zentrum geschlossen, nachdem GCP-Verstöße im Rahmen einer anderen Studie des pU als Sponsor bekannt geworden waren. Die vier Patienten (DTG: 3, RAL: 1) dieses Zentrums wurden für die Analyse ausgeschlossen.

Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgt jeweils auf Basis des Safety-Kollektivs, d.h. alle Patienten, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten hatten. Das Safety-Kollektiv entspricht daher dem ITT-E Kollektiv.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene - Evidenztransfer

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 4-76: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ING112276 (SPRING-1)	ja	ja	nein	nein	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für zwei der Studien (ING114467 und ING111762) gilt einheitlich, dass es sich um randomisierte, doppelblinde Studien handelte, bei denen die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen durch einen vorher generierten Code zufällig vorgenommen wurde. Diese Zuordnung war keinem an der Studie Beteiligten (also weder Patient noch Behandler oder Beurteiler) bekannt und wurde auch im Studienverlauf nicht bekannt. Bei der Vorbereitung der Analyse der drei Studien wurden alle Schritte des klinischen Datenmanagements vor Entblindung der Studie (und damit ohne Kenntnis der tatsächlichen Behandlungsgruppe eines Patienten) durchgeführt, wodurch gesichert wurde, dass keine ergebnissteuernde Änderungen eingebracht werden konnten. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit sind diese beiden Studien generell als Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial einzustufen.

Die Studie ING112276 (SPRING-1) als Dosisfindungsstudie war nur partiell verblindet. Die Tatsache, welcher Patient Dolutegravir und welcher Efavirenz erhielt war nicht verblindet, jedoch war die konkrete Dolutegravir-Dosis doppelt verblindet. Da in die Bewertung des Zusatznutzens nur die zugelassene Dosierung von 50 mg eingeht, ist der Vergleich Dolutegravir versus Efavirenz für diese Studie also nicht verblindet, weshalb diese Studie auf Studienebene als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden muss.

4.3.2.3.2.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen - Evidenztransfer

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.

Als Basis für den Evidenztransfer wurden hier die Ergebnisse aus den entsprechenden Abschnitten von Modul 4 des Nutzendossiers für Dolutegravir bei Patienten ab ≥ 12 Jahren übernommen (³⁹ViiV, 2014).

4.3.2.3.2.3.1 Endpunkte - weitere Untersuchungen -- Evidenztransfer

Aufgrund der besseren Darstellbarkeit der zahlreichen Endpunkte wurde folgende Tabelle modifiziert, indem die Studien in den Spalten und die Endpunkte in den Zeilen dargestellt werden.

Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	ING112276 (SPRING-1)	ING114467 (SINGLE)	ING111762 (SAILING)
Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48	ja	ja	ja
Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96	ja	ja	nein
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48	ja	ja	ja
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96	ja	ja	nein
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48	ja	ja	ja
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96	ja	ja	nein
Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48	nein	ja	ja
Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 96	nein	ja	nein
Lebensqualität: SDM zu Woche 48	nein	ja	nein
Lebensqualität: SDM zu Woche 96	nein	ja	nein
Mortalität bis Woche 48	ja	ja	ja
Mortalität bis Woche 96	ja	ja	nein
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	ja	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96	ja	ja	nein
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)	ja	ja	ja
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)	ja	ja	nein
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten	ja	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten	ja	ja	nein
Gastrointestinale Störungen bis Woche 48	ja	ja	ja
Gastrointestinale Störungen bis Woche 96	ja	ja	nein
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48	ja	ja	ja
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96	ja	ja	nein
Hautausschlag bis Woche 48	ja	ja	ja
Hautausschlag bis Woche 96	ja	ja	nein
Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48	ja	ja	ja
Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96	ja	ja	nein
Renale Störungen bis Woche 48	ja	ja	ja
Renale Störungen bis Woche 96	ja	ja	nein
Torsade de Pointes bis Woche 48	ja	ja	ja
Torsade de Pointes bis Woche 96	ja	ja	nein
ZNS Störungen bis Woche 48	ja	ja	ja

ZNS Störungen bis Woche 96	ja	ja	nein
Psychiatrische Störungen bis Woche 48	ja	ja	ja
Psychiatrische Störungen bis Woche 96	ja	ja	nein
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48	ja	ja	ja
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96	ja	ja	nein
Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48	ja	ja	ja
Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96	ja	ja	nein
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48	ja	ja	ja
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96	ja	ja	nein
Neoplasmen bis Woche 48	ja	ja	ja
Neoplasmen bis Woche 96	ja	ja	nein

4.3.2.3.2.3.1.1 Endpunkt „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Die Responderrate wurde nach dem TLOVR (Time to Loss of Virologic Response)-Algorithmus bestimmt: TLOVR-Rate = Anteil der Responder zu Woche 48 an allen Patienten des ITT-E Kollektivs. Ein Patient wird als Responder definiert, falls im bisherigen Studienverlauf kein virologisches Versagen nach dem TLOVR-Algorithmus (s.u.) vorliegt, d.h. ein Responder weist eine Viruslast von <50 Kopien/ml auf, und es liegen keine Ereignisse vor, die gemäß des TLOVR-Algorithmus ein virologisches Versagen definieren. Ein Non-Responder hingegen ist ein Patient, dessen Therapie nach den TLOVR-Kriterien als Versagen klassifiziert wird. <u>TLOVR-Algorithmus:</u> - Für die folgenden Punkte 2 und 3 werden nur Studienzeitpunkte mit vorliegenden Werten zur Viruslast betrachtet, Studienzeitpunkte mit fehlenden Werten werden nicht berücksichtigt für die Klassifizierung Responder/Non-Responder - Hat ein Patient im bisherigen Studienverlauf keine zwei aufeinander folgende Viruslastwerte <50 Kopien/ml aufgewiesen vor Eintreten eines der folgenden Ereignisse, wird er als Non-Responder zum Zeitpunkt des Studienbeginns eingestuft: - Tod - Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up - Einnahme einer neuen antiretroviralen Substanz, die laut Protokoll verboten ist - Es handelt sich um den letzten Studienzeitpunkt des Patienten - Hat ein Patient Viruslastwerte <50 Kopien/ml zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten vorliegen, gilt als Zeitpunkt des virologischen Versagens derjenige Studienzeitpunkt, an dem das erste der folgenden Ereignisse auftritt: - Tod - Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up - Einnahme einer neuen antiretroviralen Substanz, die laut Protokoll verboten ist - Erster Zeitpunkt der Messung mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml, wobei - Werte der Viruslast zu zwei aufeinander folgenden Zeitpunkten ≥ 50 Kopien/ml vorliegen - Viruslast ≥ 50 Kopien/ml mit nachfolgendem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up - Gehen dem Zeitpunkt des virologischen Versagens (wie oben definiert) einer oder mehrere Studienzeitpunkte mit fehlenden Werten voraus, wird der Zeitpunkt des virologischen Versagens durch den ersten dieser Zeitpunkte mit fehlenden Werten definiert.
ING114467 (SINGLE)	Die Responderrate zu Woche 48 wurde nach dem MSDF (Missing, Switch or Discontinuation = Failure)-Algorithmus bestimmt (auch als „Snapshot“-Algorithmus der FDA bekannt). Die Klassifizierung Responder (virologischer Erfolg) / Non-Responder (virologisches Versagen) erfolgt durch den letzten verfügbaren Wert der Viruslast im jeweiligen

	Studienintervall (<50 Kopien/ml oder ≥ 50 Kopien/ml), während der Patient unter Behandlung steht. Liegen in einem Studienintervall keine Daten zur Viruslast vor, kann ein Patient nicht als Responder eingestuft werden. Abhängig vom Grund des Fehlens des Werts wird der Patient als Non-Responder bzw. als Missing (z.B. aufgrund Unerwünschter Ereignisse) gezählt. Patienten, die aus anderen Gründen als wegen Unerwünschten Ereignissen die Studie abbrechen und deren Viruslast zu dem Zeitpunkt ≥ 50 Kopien/ml war, werden als Non-Responder gezählt. Abhängig von einer Umstellung der Backbone-Therapie kann ein Patient auch als Non-Responder gezählt werden, wenn • die Backbone-Therapie laut Protokoll nicht zulässig ist oder • die Backbone-Therapie laut Protokoll zulässig ist, die Entscheidung für die Umstellung jedoch vor oder zum ersten Studienzeitpunkt (unter Studienmedikation) mit Messung der Viruslast getroffen wurde. Im Anschluss an diese Operationalisierung ist der MSDF-Algorithmus zusätzlich zum besseren Verständnis grafisch dargestellt.
ING111762 (SAILING)	Die Responderrate zu Woche 48 wurde nach dem MSDF (Missing, Switch or Discontinuation = Failure)-Algorithmus bestimmt (auch als „Snapshot“-Algorithmus der FDA bekannt). Die Klassifizierung Responder (virologischer Erfolg) / Non-Responder (virologisches Versagen) erfolgt durch den letzten verfügbaren Wert der Viruslast im jeweiligen Studienintervall (<50 Kopien/ml oder ≥ 50 Kopien/ml), während der Patient unter Behandlung steht. Liegen in einem Studienintervall keine Daten zur Viruslast vor, kann ein Patient nicht als Responder eingestuft werden. Abhängig vom Grund des Fehlens des Werts wird der Patient als Non-Responder bzw. als Missing (z.B. aufgrund Unerwünschter Ereignisse) gezählt. Patienten, die aus anderen Gründen als wegen Unerwünschten Ereignissen die Studie abbrechen und deren Viruslast zu dem Zeitpunkt ≥ 50 Kopien/ml war, werden als Non-Responder gezählt. Abhängig von einer Umstellung der Backbone-Therapie kann ein Patient auch als Non-Responder gezählt werden, wenn • die Backbone-Therapie laut Protokoll nicht zulässig ist oder • die Backbone-Therapie laut Protokoll zulässig ist, die Entscheidung für die Umstellung jedoch vor oder zum ersten Studienzeitpunkt (unter Studienmedikation) mit Messung der Viruslast getroffen wurde. Im Anschluss an diese Operationalisierung ist der MSDF-Algorithmus zusätzlich zum besseren Verständnis grafisch dargestellt.

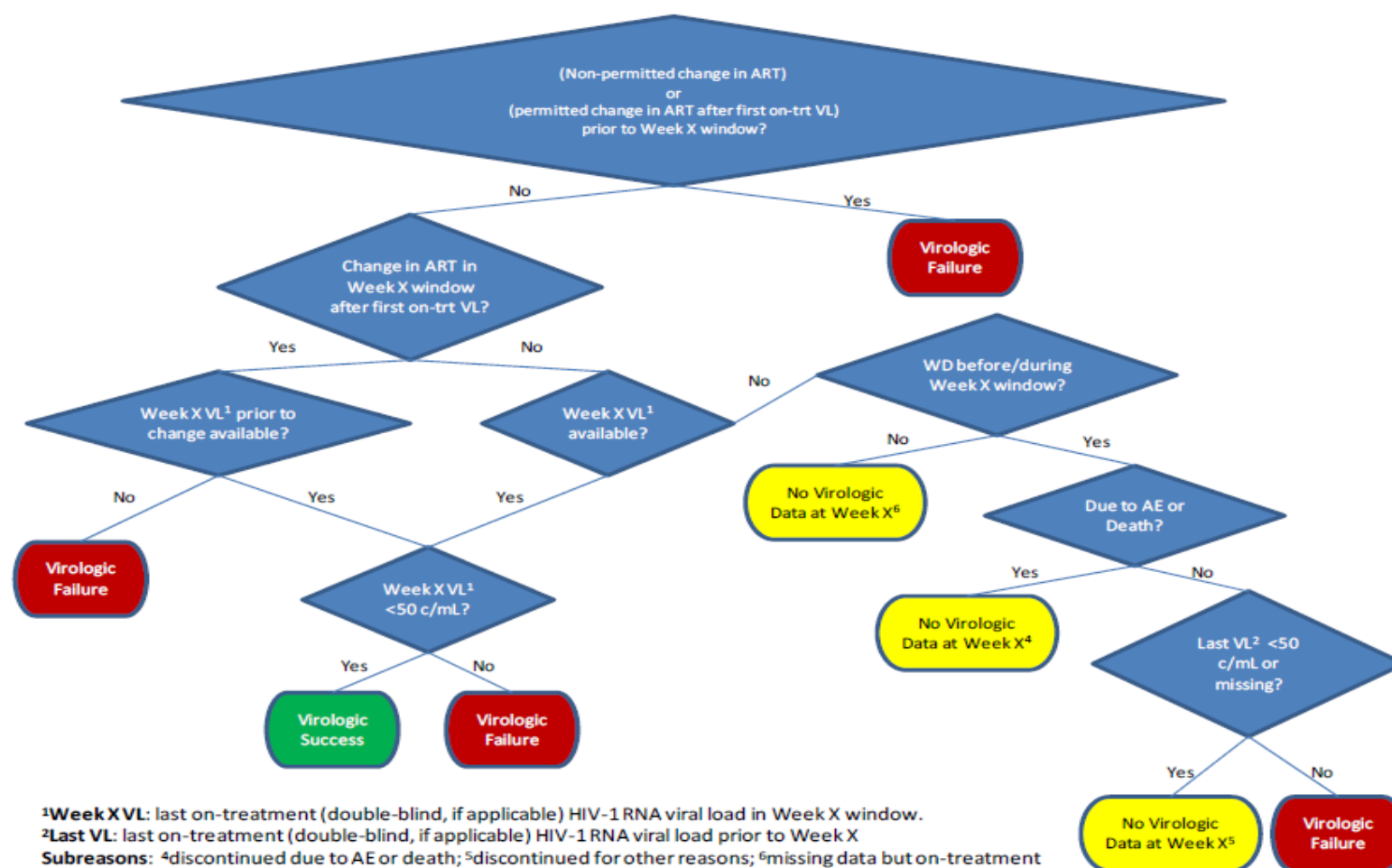


Abbildung 4-6: MSDF (Snapshot) Algorithmus

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 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse des Endpunktes für die beiden randomisierten und doppelblinden Studien, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen (ING114467 und ING111762), wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Die konkreten Auswertungsalgorithmen für den vorliegenden Endpunkt (TLOVR bzw. MSDF) stellen einen anerkannten, konservativen Ansatz dar, der identische Eigenschaften für alle Behandlungsgruppen besitzt und insbesondere bei fehlenden Daten zur Viruslast das intent-to-treat Prinzip umsetzt. Somit ist der Endpunkt „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ für alle drei Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Für die Studie ING112276 besteht zwar auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial, jedoch wird das Verzerrungspotenzial für den unabhängig und objektiv bestimmten Endpunkt der Viruslast als niedrig eingestuft. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die die Studie begonnen haben bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet werden (falls sie die Studie nicht regulär beenden oder die objektive Messung der Viruslast nicht vorliegt, werden sie als Misserfolg gewertet). Dies bedeutet, dass keine Selektionsverzerrung vorliegen kann. Außerdem ist dem Labor, dass die Viruslast bestimmt, die Zuordnung des Patienten zur Behandlung in dieser Studie unbekannt, so dass auch keine Möglichkeit besteht, Ergebnisse

dahingehend zu beeinflussen. Deshalb kann für diesen Endpunkt von niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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 4-80: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	46 (90,2)	40** (80,0)	2,30 [0,73-7,29] 0,157
ING114467 (SINGLE)	414	419	364 (87,9)	338 (80,7)	1,74 [1,19-2,56] 0,004

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	354	361	251 (70,9)	230 (63,7)	1,39 [1,01-1,90] 0,041

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

** Angabe aus Studienbericht zu Woche 96

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Der Anteil der Patienten, die zu Woche 48 auf die Therapie ansprechen, d.h. deren Viruslast <50 Kopien/ml ist, liegt in der großen Phase III Studie im DTG-Arm statistisch signifikant höher als unter EFV (87,9% vs. 80,7%). Dies belegt eine überlegene Wirksamkeit von DTG im Vergleich zu EFV. Auch in der kleineren Phase II Studie ist der Anteil unter DTG mit 90,2% deutlich höher als unter EFV (80,0%). Dieser Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Viruslast <50 Kopien/ml liegt im DTG-Arm statistisch signifikant höher als unter RAL (70,9% vs. 63,7%). Dies belegt eine überlegene Wirksamkeit von DTG im Vergleich zu RAL.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-81: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,79 [1,25-2,58] 0,002
Modell mit zufälligen Effekten	1,79 [1,25-2,58] 0,002

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 1,79, welches statistisch signifikant ($p=0,002$) zugunsten von DTG ist.

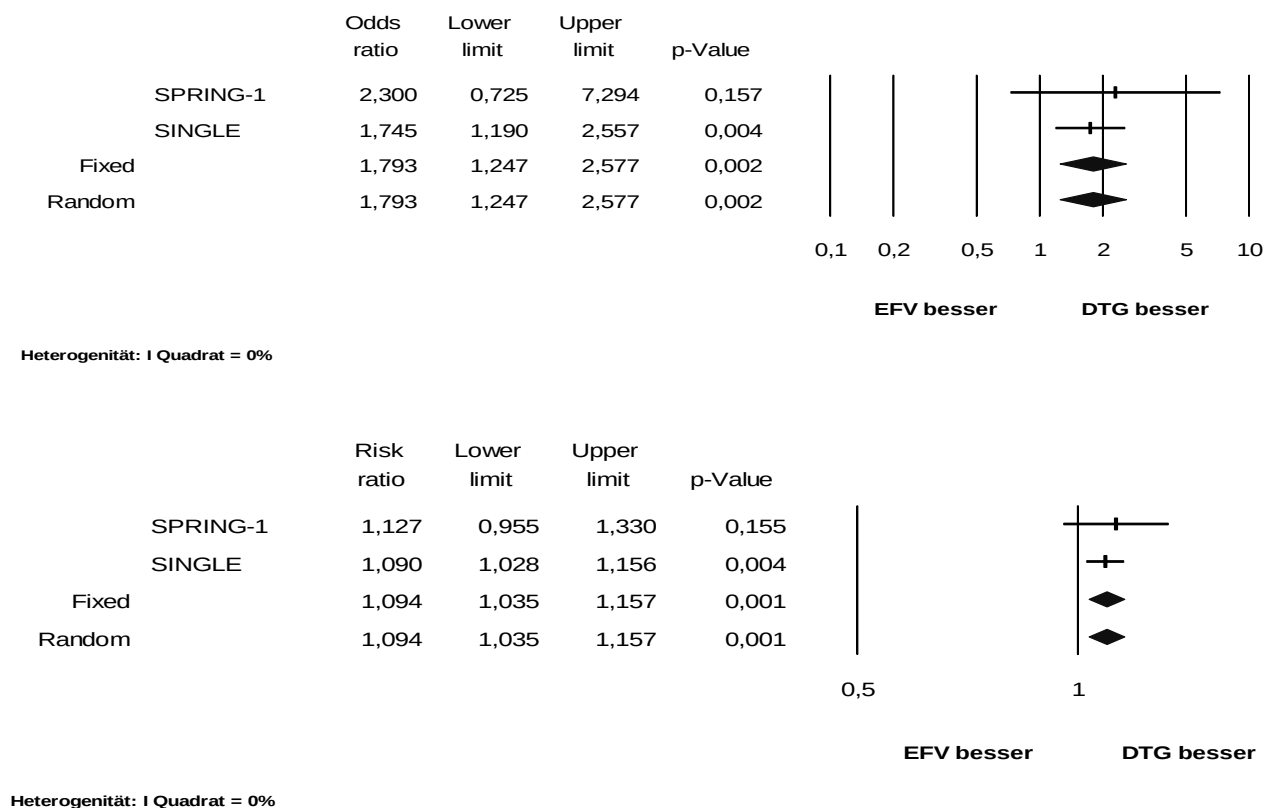


Abbildung 4-7: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.2 Endpunkt „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Die Responderrate wurde nach dem TLOVR (Time to Loss of Virologic Response)-Algorithmus bestimmt: TLOVR-Rate = Anteil der Responder zu Woche 96 an allen Patienten des ITT-E Kollektivs. Ein Patient wird als Responder definiert, falls im bisherigen Studienverlauf kein virologisches Versagen nach dem TLOVR-Algorithmus (s.u.) vorliegt, d.h. ein Responder weist eine Viruslast von <50 Kopien/ml auf, und es liegen keine Ereignisse vor, die gemäß des TLOVR-Algorithmus ein virologisches Versagen definieren. Ein Non-Responder hingegen ist ein Patient, dessen Therapie nach den TLOVR-Kriterien als Versagen klassifiziert wird. <u>TLOVR-Algorithmus:</u> - Für die folgenden Punkte 2 und 3 werden nur Studienzeitpunkte mit vorliegenden Werten zur Viruslast betrachtet, Studienzeitpunkte mit fehlenden Werten werden nicht berücksichtigt für die Klassifizierung Responder/Non-Responder - Hat ein Patient im bisherigen Studienverlauf keine zwei aufeinander folgende Viruslastwerte <50 Kopien/ml aufgewiesen vor Eintreten eines der folgenden Ereignisse, wird er als Non-Responder zum Zeitpunkt des Studienbeginns eingestuft: - Tod - Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up - Einnahme einer neuen antiretroviralen Substanz, die laut Protokoll verboten ist - Es handelt sich um den letzten Studienzeitpunkt des Patienten - Hat ein Patient Viruslastwerte <50 Kopien/ml zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten vorliegen, gilt als Zeitpunkt des virologischen Versagens derjenige Studienzeitpunkt, an dem das erste der folgenden Ereignisse auftritt: - Tod - Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up - Einnahme einer neuen antiretroviralen Substanz, die laut Protokoll verboten ist - Erster Zeitpunkt der Messung mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml, wobei - Werte der Viruslast zu zwei aufeinander folgenden Zeitpunkten ≥ 50 Kopien/ml vorliegen - Viruslast ≥ 50 Kopien/ml mit nachfolgendem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up - Gehen dem Zeitpunkt des virologischen Versagens (wie oben definiert) einer oder mehrere Studienzeitpunkte mit fehlenden Werten voraus, wird der Zeitpunkt des virologischen Versagens durch den ersten dieser Zeitpunkte mit fehlenden Werten definiert.
ING114467 (SINGLE)	Die Responderrate zu Woche 96 wurde nach dem MSDF (Missing, Switch or Discontinuation = Failure)-Algorithmus bestimmt (auch als „Snapshot“-Algorithmus der FDA bekannt). Die Klassifizierung Responder (virologischer Erfolg) / Non-Responder (virologisches

Versagen) erfolgt durch den letzten verfügbaren Wert der Viruslast im jeweiligen Studienintervall (<50 Kopien/ml oder ≥ 50 Kopien/ml), während der Patient unter Behandlung steht.

Liegen in einem Studienintervall keine Daten zur Viruslast vor, kann ein Patient nicht als Responder eingestuft werden. Abhängig vom Grund des Fehlens des Werts wird der Patient als Non-Responder bzw. als Missing (z.B. aufgrund Unerwünschter Ereignisse) gezählt. Patienten, die aus anderen Gründen als wegen Unerwünschten Ereignissen die Studie abbrechen und deren Viruslast zu dem Zeitpunkt ≥ 50 Kopien/ml war, werden als Non-Responder gezählt.

Abhängig von einer Umstellung der Backbone-Therapie kann ein Patient auch als Non-Responder gezählt werden, wenn

- die Backbone-Therapie laut Protokoll nicht zulässig ist oder
- die Backbone-Therapie laut Protokoll zulässig ist, die Entscheidung für die Umstellung jedoch vor oder zum ersten Studienzeitpunkt (unter Studienmedikation) mit Messung der Viruslast getroffen wurde.

In der vorliegenden Analyse gehen in die Beurteilung durch den MSDF-Algorithmus nur die Daten bis Wochen 96 (d.h. während der doppelblinden Studienphase) ein, zusätzliche Informationen aus der anschließenden offenen Studienphase werden nicht einbezogen.

Zur graphischen Darstellung des MSDF-Algorithmus siehe den vorherigen Abschnitt zu den 48-Wochen Ergebnissen.

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 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse des Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Die konkreten Auswertungsalgorithmen für den vorliegenden Endpunkt (TLOVR bzw. MSDf) stellen einen anerkannten, konservativen Ansatz dar, der identische Eigenschaften für alle Behandlungsgruppen besitzt und insbesondere bei fehlenden Daten zur Viruslast das intent-to-treat Prinzip umsetzt. Somit ist der Endpunkt „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Für die Studie ING112276 besteht zwar auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial, jedoch wird das Verzerrungspotenzial für den unabhängig und objektiv bestimmten Endpunkt der Viruslast als niedrig eingestuft. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die die Studie begonnen haben bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet werden (falls sie die Studie nicht regulär beenden oder die objektive Messung der Viruslast nicht vorliegt, werden sie als Misserfolg gewertet). Dies bedeutet, dass keine Selektionsverzerrung vorliegen kann. Außerdem ist dem Labor, dass die Viruslast bestimmt, die Zuordnung des Patienten zur Behandlung in dieser Studie unbekannt, so dass auch keine Möglichkeit besteht, Ergebnisse dahingehend zu beeinflussen. Deshalb kann für diesen Endpunkt von niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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 4-84: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	45 (88,2)	36 (72,0)	2,92 [1,02-8,35] 0,046
ING114467 (SINGLE)	414	419	319 (77,1)	293 (69,9)	1,44 [1,06-1,97] 0,020

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Wie schon im Fall des früheren Zeitpunkts nach 48 Wochen zeigt sich auch für die Analyse der Viruslast nach 96 Wochen ein deutlicher Vorteil von DTG gegenüber EFV.

Der Anteil der Patienten, die zu Woche 96 auf die Therapie ansprechen, d.h. deren Viruslast <50 Kopien/ml ist, liegt in beiden Studien statistisch signifikant höher im DTG-Arm als unter EFV (88,2% vs. 72,0% bzw. 77,1% vs. 69,9%).

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer geringe Heterogenität vor ($I^2=36,6\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

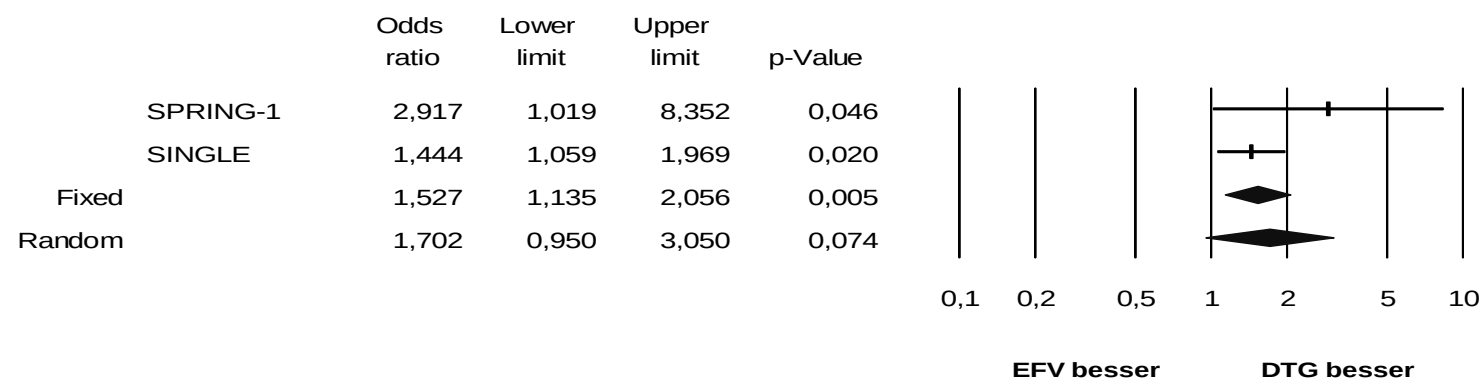
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-85: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus weiteren Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

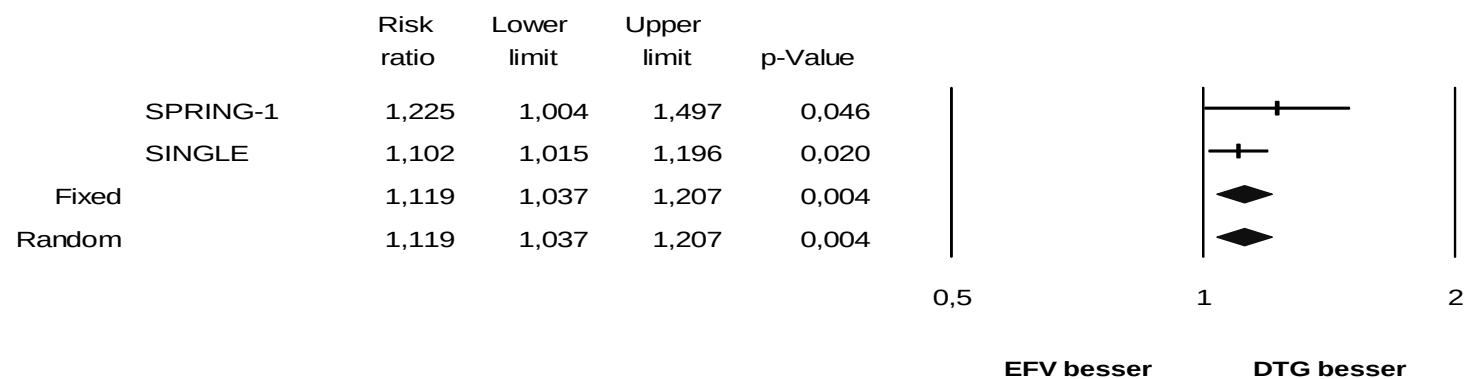
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 36,6\%$	
Modell mit festen Effekten	1,53 [1,14-2,06] 0,005
Modell mit zufälligen Effekten	1,70 [0,95-3,05] 0,074

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergibt ein Odds Ratio von 1,70, welches nicht statistisch signifikant ($p=0,074$) ist, wobei jedoch beide Studien einzeln jeweils statistische Signifikanz bzgl. des Odds Ratios erreicht haben. Das Modell mit festen Effekten hingegen erreicht mit einem p-Wert von 0,005 statistische Signifikanz. Auch die meta-analytischen Modelle bzgl. des Relativen Risikos (mit zufälligen und mit festen Effekten) sind statistisch signifikant ($p=0,004$; siehe Abbildung 4-8 und Abschnitt 4.3.2.3.2.3.1.41).



Heterogenität: I Quadrat = 36,6%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.3 Endpunkt „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als Vorhandensein eines der folgenden Kriterien: • Abfall der Viruslast um $<1,0 \log_{10}$ Kopien/ml bis Woche 4 außer bei einer Viruslast <400 Kopien/ml (virologic non-response) • Viruslastwerte ≥ 400 Kopien/ml zu je zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten, die mind. 1 und maximal 4 Wochen auseinander liegen, bei oder nach Woche 24 ohne vorangegangenen Wert von <400 Kopien/ml (virologic non-response) • Anstieg der Viruslast auf Werte ≥ 400 Kopien/ml zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten mind. 1 und maximal 4 Wochen nach vorangegangener Messung mit <400 Kopien/ml (virologic rebound) • An zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten im Abstand von mind. 1, maximal 4 Wochen: Viruslastwerte $>0,5 \log_{10}$ Kopien/ml oberhalb des niedrigsten Werts (≥ 400 Kopien/ml) im Studienverlauf (virologic rebound) Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmern assoziiert: L74M, L74I, T97A, E92Q, T124A, E138A, E138K, G140S, Y143C, Y143H, Y143R, Q148H, Q148K, Q148R, V151I, N155H, S153Y, S153F, G163K, G163R, G193E, L101I/T124A/S153F, L101I/T124A/S153Y, T124A/S153F, T124A/S153Y, Q148H/E138K, Q148H/G140S, Q148R/E138K, Q148R/G140S, N155H/L74M, N155H/E92Q, N155H/T97A, N155H/Y143H, N155H/G163R, N155H/G163K, N155H/D232N Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan). Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 96 aufgetreten sind (inzidente Fälle). Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.
ING114467 (SINGLE)	Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als das Vorhandensein eines bestätigten Viruslastwerts ≥ 50 Kopien/ml an oder nach Woche 24. Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmern assoziiert:

H51Y, T66A, T66I, T66K, L68V, L68I, L74I, L74M, L74R, E92Q, E92V, Q95K, T97A, G118R, E138A, E138K, E138T, G140A, G140C, G140S, Y143C, Y143H, Y143R, P145S, S147G, Q148H, Q148K, Q148R, V151I, V151L, S153F, S153Y, N155H, E157Q, G163R, G163K, G193E

Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan).

Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 96 aufgetreten sind (inzidente Fälle).

Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.

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 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse des Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie (ING114467), die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Eine Analyse auf Vorliegen von Resistenzen bezüglich der Integrasehemmer ist nur bei Patienten sinnvoll und technisch möglich, die (wieder) virämisch wurden (d.h. virologisch unter der jeweiligen Behandlung versagten, PDVF), weshalb dies keine prinzipiell verzerrende Selektion darstellt, sondern

sozusagen das „Auffangkriterium“ zur Analyse, ob tatsächlich Integrasehemmer-Resistenzen auftraten. Die Anzahl der gefundenen Resistenzen wurde auf die Gesamtzahl im jeweiligen ITT-Kollektiv bezogen, weshalb also keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen kann. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist der Endpunkt „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ für alle drei Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Für die Studie ING112276 besteht zwar auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial, jedoch wird das Verzerrungspotenzial für den unabhängig und objektiv bestimmten Endpunkt der Resistenzen bezüglich der Integrasehemmer als niedrig eingestuft. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die irgendwann im Studienverlauf virämisch geworden sind bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet. Dies bedeutet, dass keine Selektionsverzerrung vorliegen kann. Außerdem ist dem Labor, dass die Viruslast bestimmt, die Zuordnung des Patienten zur Behandlung in dieser Studie unbekannt, so dass auch keine Möglichkeit besteht, Ergebnisse dahingehend zu beeinflussen. Deshalb kann für diesen Endpunkt von niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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 4-88: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1) ¹	51	50	0 (0)	0 (0)	n.d.
ING114467 (SINGLE) ²	414	419	1 (0,2)	0 (0)	3,04 [0,12-74,93] 0,496

Quellen: SPRING-1: Tabelle 12.2 (Studienbericht Woche 96); SINGLE: Tabelle 61 (Studienbericht Woche 96)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

¹ bei einem Patient (EFV) lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor (Abschnitt 6.1.2 CSR Woche 96)

² bei 50 Patienten (DTG: 25, EFV: 25) lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor (Abschnitt 8.1 CSR Woche 96)

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Zwischen Woche 48 und Woche 96 sind keine neuen INI-Resistenzen in den beiden Studien aufgetreten. Insgesamt wurden bei keinem der Patienten bis Woche 96 Resistenzen gegenüber Integrasehemmer nachgewiesen. Lediglich bei einem Patienten (SINGLE) konnte eine „substitution“ unter DTG nachgewiesen werden. Dieser Patient entwickelte einen E157Q/P Polymorphismus ohne phänotypischem Nachweis.

Insgesamt kann basierend auf diesen Daten und insbesondere dem zeitlichen Verlauf geschlossen werden, dass bei zunehmender Behandlungsdauer die Rate der Patienten mit virologischem Versagen wegen Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmer nicht ansteigt. Dies ist für den Aspekt einer Langzeittherapie, die möglichst Therapiewechsel wegen virologischem Versagen minimieren sollte, eine wichtige Aussage.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen für diesen Endpunkt durchgeführt, da nur in einer Studie der vorbehandelten Patienten (SINGLE) Ergebnisse berichtet wurden.

4.3.2.3.2.3.1.4 Endpunkt „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als Vorhandensein eines der folgenden Kriterien: Abfall der Viruslast um $<1,0 \log_{10}$ Kopien/ml bis Woche 4 außer bei einer Viruslast <400 Kopien/ml (virologic non-response) Viruslastwerte ≥ 400 Kopien/ml zu je zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten, die mind. 1 und maximal 4 Wochen auseinander liegen, bei oder nach Woche 24 ohne vorangegangenen Wert von <400 Kopien/ml (virologic non-response) Anstieg der Viruslast auf Werte ≥ 400 Kopien/ml zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten mind. 1 und maximal 4 Wochen nach vorangegangener Messung mit <400 Kopien/ml (virologic rebound) An zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten im Abstand von mind. 1, maximal 4 Wochen: Viruslastwerte $>0,5 \log_{10}$ Kopien/ml oberhalb des niedrigsten Werts (≥ 400 Kopien/ml) im Studienverlauf (virologic rebound) Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmern assoziiert: L74M, L74I, T97A, E92Q, T124A, E138A, E138K, G140S, Y143C, Y143H, Y143R, Q148H, Q148K, Q148R, V151I, N155H, S153Y, S153F, G163K, G163R, G193E, L101I/T124A/S153F, L101I/T124A/S153Y, T124A/S153F, T124A/S153Y, Q148H/E138K, Q148H/G140S, Q148R/E138K, Q148R/G140S, N155H/L74M, N155H/E92Q, N155H/T97A, N155H/Y143H, N155H/G163R, N155H/G163K, N155H/D232N Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan). Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 96 aufgetreten sind (inzidente Fälle). Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.
ING114467 (SINGLE)	Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als das Vorhandensein eines bestätigten Viruslastwerts ≥ 50 Kopien/ml an oder nach Woche 24. Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmern assoziiert: H51Y, T66A, T66I, T66K, L68V, L68I, L74I, L74M, L74R, E92Q, E92V, Q95K, T97A, G118R, E138A, E138K, E138T, G140A, G140C, G140S, Y143C, Y143H, Y143R, P145S, S147G, Q148H, Q148K, Q148R, V151I, V151L, S153F, S153Y, N155H, E157Q, G163R,

G163K, G193E

Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan).

Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 96 aufgetreten sind (inzidente Fälle).

Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.

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 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse des Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie (ING114467), die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Eine Analyse auf Vorliegen von Resistenzen bezüglich der Integrasehemmer ist nur bei Patienten sinnvoll und technisch möglich, die (wieder) virämisch wurden (d.h. virologisch unter der jeweiligen Behandlung versagten, PDVF), weshalb dies keine prinzipiell verzerrende Selektion darstellt, sondern sozusagen das „Auffangkriterium“ zur Analyse, ob tatsächlich Integrasehemmer-Resistenzen auftraten. Die Anzahl der gefundenen Resistenzen wurde auf die Gesamtzahl im jeweiligen ITT-Kollektiv bezogen, weshalb also keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen

kann. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist der Endpunkt „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ für alle drei Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Für die Studie ING112276 besteht zwar auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial, jedoch wird das Verzerrungspotenzial für den unabhängig und objektiv bestimmten Endpunkt der Resistenzen bezüglich der Integrasehemmer als niedrig eingestuft. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die irgendwann im Studienverlauf virämisch geworden sind bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet. Dies bedeutet, dass keine Selektionsverzerrung vorliegen kann. Außerdem ist dem Labor, dass die Viruslast bestimmt, die Zuordnung des Patienten zur Behandlung in dieser Studie unbekannt, so dass auch keine Möglichkeit besteht, Ergebnisse dahingehend zu beeinflussen. Deshalb kann für diesen Endpunkt von niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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 4-91: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1) ¹	51	50	0 (0)	0 (0)	n.d.
ING114467 (SINGLE) ²	414	419	1 (0,2)	0 (0)	3,04 [0,12-74,93] 0,496

Quellen: SPRING-1: Tabelle 12.2 (Studienbericht Woche 96); SINGLE: Tabelle 61 (Studienbericht Woche 96)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

¹ bei einem Patient (EFV) lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor (Abschnitt 6.1.2 CSR Woche 96)

² bei 50 Patienten (DTG: 25, EFV: 25) lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor (Abschnitt 8.1 CSR Woche 96)

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Zwischen Woche 48 und Woche 96 sind keine neuen INI-Resistenzen in den beiden Studien aufgetreten. Insgesamt wurden bei keinem der Patienten bis Woche 96 Resistenzen gegenüber Integrasehemmer nachgewiesen. Lediglich bei einem Patienten (SINGLE) konnte eine „substitution“ unter DTG nachgewiesen werden. Dieser Patient entwickelte einen E157Q/P Polymorphismus ohne phänotypischem Nachweis.

Insgesamt kann basierend auf diesen Daten und insbesondere dem zeitlichen Verlauf geschlossen werden, dass bei zunehmender Behandlungsdauer die Rate der Patienten mit virologischem Versagen wegen Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmer nicht ansteigt. Dies ist für den Aspekt einer Langzeittherapie, die möglichst Therapiewechsel wegen virologischem Versagen minimieren sollte, eine wichtige Aussage.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen für diesen Endpunkt durchgeführt, da nur in einer Studie der vorbehandelten Patienten (SINGLE) Ergebnisse berichtet wurden.

4.3.2.3.2.3.1.5 Endpunkt „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-92: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als Vorhandensein eines der folgenden Kriterien: • Abfall der Viruslast um $<1,0 \log_{10}$ Kopien/ml bis Woche 4 außer bei einer Viruslast <400 Kopien/ml (virologic non-response) • Viruslastwerte ≥ 400 Kopien/ml zu je zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten, die mind. 1 und maximal 4 Wochen auseinander liegen, bei oder nach Woche 24 ohne vorangegangenen Wert von <400 Kopien/ml (virologic non-response) • Anstieg der Viruslast auf Werte ≥ 400 Kopien/ml zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten mind. 1 und maximal 4 Wochen nach vorangegangener Messung mit <400 Kopien/ml (virologic rebound) • An zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten im Abstand von mind. 1, maximal 4 Wochen: Viruslastwerte $>0,5 \log_{10}$ Kopien/ml oberhalb des niedrigsten Werts (≥ 400 Kopien/ml) im Studienverlauf (virologic rebound) Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung mit einer Resistenzentwicklung gegenüber NRTI, NNRTI oder PI assoziiert (Definition gemäß IAS-USA zum Zeitpunkt der Studiendurchführung, http://www.iasusa.org/resistance_mutations/index.html): <u>NRTI:</u> M41L, A62V, K65R, D67N, T69D, K70R, L74V, V75I, F77L, Y115F, F116Y, K70E, Q151M, M184V/I, L210W, T215Y/F, K219Q/E <u>NNRTI:</u> L100I, K103N, V106A/M, V108I, Y181C/I/V, Y188C/L/H, G190S/A, P225H, K101E/H/P <u>PI:</u> V32I, L33F, M46I/L, G48V, I50L, I54M, V82A/T/F/L/S, I84V, N88S/D, L90M, I47V/A, F53L, D30N, Q58E, K43T Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan). Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 48 aufgetreten sind (inzidente Fälle). Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.
ING114467 (SINGLE)	Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological

	failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als das Vorhandensein eines bestätigten Viruslastwerts ≥ 50 Kopien/ml an oder nach Woche 24. Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber NRTI, NNRTI oder PI assoziiert (Definition gemäß IAS-USA zum Zeitpunkt der Studiendurchführung, http://www.iasusa.org/resistance_mutations/index.html): <u>NRTI:</u> M41L, A62V, K65R, D67N, 69 insert, K70R/E, L74V, V75I, F77L, Y115F, F116Y, Q151M, M184V/I, L210W, T215Y/F, K219Q/E <u>NNRTI:</u> L100I, K101E/P, K103N/S, V106A/M, V108I, E138A/G/K/Q/R, V179L, Y181C/I/V, Y188C/L/H, G190S/A, H221Y, P225H, F227C, M230I/L <u>PI:</u> D30N, V32I, M46I/L, I47A/V, G48V, I50V/L, I54M/L, Q58E, T74P, L76V, V82A/T/F/L/S, N83D, I84V, N88S, L90M Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan). Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 48 aufgetreten sind (inzidente Fälle). Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.
ING111762 (SAILING)	Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als Vorhandensein eines der folgenden Kriterien: • Abfall der (bestätigten) Viruslast um $<1,0 \log_{10}$ Kopien/ml bis Woche 16 außer bei einer Viruslast <400 Kopien/ml (virologic non-response) • Bestätigte Viruslastwerte ≥ 400 Kopien/ml zu oder nach Woche 24 (virologic non-response) • Anstieg der Viruslast auf bestätigte Werte ≥ 400 Kopien/ml nach vorangegangener Messung mit <400 Kopien/ml (virologic rebound) • Bestätigte Viruslastwerte $>1,0 \log_{10}$ Kopien/ml oberhalb des niedrigsten Werts (≥ 400 Kopien/ml) im Studienverlauf (virologic rebound) Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber NRTI, NNRTI oder PI assoziiert (Definition gemäß IAS-USA zum Zeitpunkt der Studiendurchführung, http://www.iasusa.org/resistance_mutations/index.html): <u>NRTI:</u> M41L, A62V, K65R, D67N, 69 insert, K70R/E, L74V, V75I, F77L, Y115F, F116Y, Q151M, M184V/I, L210W, T215Y/F, K219Q/E <u>NNRTI:</u> L100I, K101E/P, K103N/S, V106A/M, V108I, E138A/G/K/Q/R, V179L, Y181C/I/V, Y188C/L/H, G190S/A, H221Y, P225H, F227C, M230I/L <u>PI:</u> D30N, V32I, M46I/L, I47A/V, G48V, I50V/L, I54M/L, Q58E, T74P, L76V, V82A/T/F/L/S,

N83D, I84V, N88S, L90M

Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 48 aufgetreten sind (inzidente Fälle).

Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.

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 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse des Endpunktes für die zwei randomisierten und doppelblinden Studien (ING114467 und ING111762), die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Eine Analyse auf Vorliegen von Resistenzen bezüglich NRTI, NNRTI oder PI ist nur bei Patienten sinnvoll und technisch möglich, die (wieder) virämisch wurden (d.h. virologisch unter der jeweiligen Behandlung versagten, PDVF), weshalb dies keine prinzipiell verzerrende Selektion darstellt, sondern sozusagen das „Auffangkriterium“ zur Analyse, ob tatsächlich Integrasehemmer-Resistenzen auftraten. Die Anzahl der gefundenen Resistenzen wurde auf die Gesamtzahl im jeweiligen ITT-Kollektiv bezogen, weshalb also keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen kann. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist

der Endpunkt „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ für alle drei Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Für die Studie ING112276 besteht zwar auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial, jedoch wird das Verzerrungspotenzial für den unabhängig und objektiv bestimmten Endpunkt der Resistenzen bezüglich der Integrasehemmer als niedrig eingestuft. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die irgendwann im Studienverlauf virämisch geworden sind bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet. Dies bedeutet, dass keine Selektionsverzerrung vorliegen kann. Außerdem ist dem Labor, dass die Viruslast bestimmt, die Zuordnung des Patienten zur Behandlung in dieser Studie unbekannt, so dass auch keine Möglichkeit besteht, Ergebnisse dahingehend zu beeinflussen. Deshalb kann für diesen Endpunkt von niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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 4-94: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1) ¹	51	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE) ²	414	419	0 (0,0)	5 (1,4)	0,09 [0,01-1,65] 0,105

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING) ³	354	361	4 (1,1)	12 (3,3)	0,33 [0,11-1,04] 0,059

Quellen: SPRING-1: Tabelle 12.4 (Studienbericht Woche 48); SINGLE: Tabelle 12.4 (Studienbericht Woche 48); SAILING: Abschnitt 7.2.1.5 (Studienbericht Woche 48)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

¹ bei einem Patient (EFV) lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor (Abschnitt 6.1.2 CSR Woche 48)

² bei 35 Patienten (DTG: 18, EFV: 17) lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor (Abschnitt 8.1 CSR Woche 48)

³ bei 66 Patienten (DTG: 21, RAL: 45) lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor (Abschnitt 7.1.2 CSR Woche 48)

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Anzahl der Patienten, die bis Woche 48 Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI entwickelten, ist generell sehr gering. Bei fünf Patienten in der SINGLE-Studie konnten Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI unter EFV nachgewiesen werden. Der Unterschied (0,0% vs. 1,4%) ist nicht statistisch signifikant gegenüber dem DTG-Arm.

Vorbehandelte Patienten:

In der SAILING-Studie liegt die Rate der Patienten mit nachgewiesenen Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI ebenfalls niedriger im DTG-Arm als unter RAL (1,1% vs. 2,2%).

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.

Es wurden keine Meta-Analysen für diesen Endpunkt durchgeführt, da nur in einer Studie der vorbehandelten Patienten (SINGLE) Ergebnisse berichtet wurden.

4.3.2.3.2.3.1.6 Endpunkt „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-95: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als Vorhandensein eines der folgenden Kriterien: • Abfall der Viruslast um $<1,0 \log_{10}$ Kopien/ml bis Woche 4 außer bei einer Viruslast <400 Kopien/ml (virologic non-response) • Viruslastwerte ≥ 400 Kopien/ml zu je zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten, die mind. 1 und maximal 4 Wochen auseinander liegen, bei oder nach Woche 24 ohne vorangegangenen Wert von <400 Kopien/ml (virologic non-response) • Anstieg der Viruslast auf Werte ≥ 400 Kopien/ml zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten mind. 1 und maximal 4 Wochen nach vorangegangener Messung mit <400 Kopien/ml (virologic rebound) • An zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten im Abstand von mind. 1, maximal 4 Wochen: Viruslastwerte $>0,5 \log_{10}$ Kopien/ml oberhalb des niedrigsten Werts (≥ 400 Kopien/ml) im Studienverlauf (virologic rebound) Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber NRTI, NNRTI oder PI assoziiert (Definition gemäß IAS-USA zum Zeitpunkt der Studiendurchführung, http://www.iasusa.org/resistance_mutations/index.html): <u>NRTI:</u> M41L, A62V, K65R, D67N, T69D, K70R, L74V, V75I, F77L, Y115F, F116Y, K70E, Q151M, M184V/I, L210W, T215Y/F, K219Q/E <u>NNRTI:</u> L100I, K103N, V106A/M, V108I, Y181C/I/V, Y188C/L/H, G190S/A, P225H, K101E/H/P <u>PI:</u> V32I, L33F, M46I/L, G48V, I50L, I54M, V82A/T/F/L/S, I84V, N88S/D, L90M, I47V/A, F53L, D30N, Q58E, K43T Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan). Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 96 aufgetreten sind (inzidente Fälle). Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.
ING114467 (SINGLE)	Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological

failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als das Vorhandensein eines bestätigten Viruslastwerts ≥ 50 Kopien/ml an oder nach Woche 24.

Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber NRTI, NNRTI oder PI assoziiert (Definition gemäß IAS-USA zum Zeitpunkt der Studiendurchführung, http://www.iasusa.org/resistance_mutations/index.html):

NRTI:

M41L, A62V, K65R, D67N, 69 insert, K70R/E, L74V, V75I, F77L, Y115F, F116Y, Q151M, M184V/I, L210W, T215Y/F, K219Q/E

NNRTI:

L100I, K101E/P, K103N/S, V106A/M, V108I, E138A/G/K/Q/R, V179L, Y181C/I/V, Y188C/L/H, G190S/A, H221Y, P225H, F227C, M230I/L

PI:

D30N, V32I, M46I/L, I47A/V, G48V, I50V/L, I54M/L, Q58E, T74P, L76V, V82A/T/F/L/S, N83D, I84V, N88S, L90M

Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan).

Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 96 aufgetreten sind (inzidente Fälle).

Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.

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 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse des Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Eine Analyse auf Vorliegen von Resistenzen bezüglich NRTI, NNRTI oder PI ist nur bei Patienten sinnvoll und technisch möglich, die (wieder) virämisch wurden (d.h. virologisch unter der jeweiligen Behandlung versagten, PDVF), weshalb dies keine prinzipiell verzerrende Selektion darstellt, sondern sozusagen das „Auffangkriterium“ zur Analyse, ob tatsächlich Integrasehemmer-Resistenzen auftraten. Die Anzahl der gefundenen Resistenzen wurde auf die Gesamtzahl im jeweiligen ITT-Kollektiv bezogen, weshalb also keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen kann. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist der Endpunkt „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“ für alle drei Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Für die Studie ING112276 besteht zwar auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial, jedoch wird das Verzerrungspotenzial für den unabhängig und objektiv bestimmten Endpunkt der Resistenzen bezüglich der Integrasehemmer als niedrig eingestuft. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die irgendwann im Studienverlauf virämisch geworden sind bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet. Dies bedeutet, dass keine Selektionsverzerrung vorliegen kann. Außerdem ist dem Labor, dass die Viruslast bestimmt, die Zuordnung des Patienten zur Behandlung in dieser Studie unbekannt, so dass auch keine Möglichkeit besteht, Ergebnisse dahingehend zu beeinflussen. Deshalb kann für diesen Endpunkt von niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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 4-97: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1) ¹	51	50	0 (0)	0 (0)	n.d.
ING114467 (SINGLE) ²	414	419	0 (0)	7 (1,7)	0,07 [0,004-1,17] 0,064

Quellen: SPRING-1: Tabelle 12.4 (Studienbericht Woche 96); SINGLE: Tabelle 12.4 (Studienbericht Woche 96)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

¹ bei einem Patient (EFV) lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor (Abschnitt 6.1.2 CSR Woche 96)

² bei 50 Patienten (DTG: 25, EFV: 25) lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor (Abschnitt 8.1 CSR Woche 96)

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Zwischen Woche 48 und Woche 96 wurden bei zwei weiteren Patienten im EFV-Arm Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI nachgewiesen. Bei insgesamt sieben Patienten in der SINGLE-Studie konnten Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI unter EFV nachgewiesen werden. Unter DTG hingegen traten keine solche Resistenzen auf. Der Unterschied (0,0% vs. 1,7%) ist nicht statistisch signifikant, jedoch ist es nach 96 Wochen Behandlungsdauer ein deutlicher Trend. Insgesamt kann basierend auf diesen Daten und insbesondere dem zeitlichen Verlauf geschlossen werden, dass bei zunehmender Behandlungsdauer die Rate der Patienten mit virologischem Versagen wegen Resistenzentwicklung gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bei Kombination der prinzipiell als vergleichbar angesehenen Backbone-Therapiekombination unter EFV (+ TDF/FTC) wächst, während unter Dolutegravir im Studienverlauf diese gar nicht aufgetreten sind. Dies ist für den Aspekt einer Langzeittherapie, die möglichst Therapiewechsel wegen virologischem Versagen minimieren sollte, eine wichtige Aussage.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen für diesen Endpunkt durchgeführt, da nur in einer Studie der vorbehandelten Patienten (SINGLE) Ergebnisse berichtet wurden.

4.3.2.3.2.3.1.7 Endpunkt „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 und 96“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-98: Operationalisierung von „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 und 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Der EQ-5D wurde im Rahmen dieser Studie nicht verwendet.
ING114467 (SINGLE)	Der EQ-5D Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Utility Score: Dargestellt wird hier die mittlere Änderung des gewichteten Summenscores (Utility Score) zu Woche 48 und 96 jeweils gegenüber Baseline. Die Werte des Summenscores liegen zu den erhobenen Zeitpunkten im Allgemeinen zwischen 0 (Tod) und 1 (perfekte Gesundheit). Thermometer Score: Desweiteren werden die Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D (sog. Thermometer Score) dargestellt. Diese gibt auf einer Skala von 0 (denkbar schlechter Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) die Einschätzung des Patienten an, wie gut oder schlecht dieser seinen Gesundheitszustand einschätzt. Dargestellt werden die mittleren Änderungen jeweils gegenüber Baseline zu Woche 48 und 96. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Angaben zu Woche 48 stammen aus dem Studienbericht zu Woche 96, da zu dem späteren Zeitpunkt aktuellere Daten für Woche 48 vorlagen.
ING111762 (SAILING)	Der EQ-5D Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Utility Score: Dargestellt wird hier die mittlere Änderung des gewichteten Summenscores (Utility Score) zu Woche 48 gegenüber Baseline. Die Werte des Summenscores liegen zu den erhobenen Zeitpunkten im Allgemeinen zwischen 0 (Tod) und 1 (perfekte Gesundheit). Thermometer Score: Desweiteren werden die Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D (sog. Thermometer Score) dargestellt. Diese gibt auf einer Skala von 0 (denkbar schlechter Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) die Einschätzung des Patienten an, wie gut oder schlecht dieser seinen Gesundheitszustand einschätzt. Dargestellt werden die mittleren Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 48. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

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 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 und 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING114467 (SINGLE)	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse des Endpunktes für diese zwei randomisierten und teilweise doppelblinden Studien, die auf Studienebene ein niedriges bzw. hohes Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nicht vollständig umgesetzt, da nicht für alle Patienten Daten bezüglich des Lebensqualitäts-Endpunktes vorlagen. Die Auswertung kann sich damit nur auf die Patienten beziehen, für die wenigstens bei Baseline der Endpunkt vorliegt. Da nicht bekannt ist, aus welchem Grund bestimmte Patienten den Score nicht ausgefüllt hatten und der Anteil dieser Patienten pro Behandlungsgruppe für beide Studien deutlich größer als 5% des ITT-Kollektives war, könnten die Ergebnisse hierfür verzerrt sein. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann hingegen nicht vorliegen, da für die Patienten mit fehlenden Werten gerade keine Ergebnisse vorlagen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. In der Gesamtsicht ist dieser Endpunkt zur Erfassung der Lebensqualität als mit erhöhtem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen (es wurde die Kategorie „hoch“ gewählt, da sie lt. den Vorgaben hierfür die einzige vorgesehene Alternative zu „niedrig“ ist).

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 4-100: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 (Utility Score)“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	kA	kA	kA	kA	kA
ING114467 (SINGLE)	362	333	0,872±0,191 0,007±0,182	0,869±0,193 0,012±0,209	-0,026 [-0,174-0,123] p=0,736

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid qd	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	289	275	0,828±0,232 0,027±0,184	0,835±0,237 0,009±0,226	0,087 [-0,078-0,252] p=0,299

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall, kA = keine Angabe

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Der Utility Score des EQ-5D zeigt zu Woche 48 sowohl bei den nicht-vorbehandelten als auch bei den vorbehandelten Patienten kaum Veränderung gegenüber den Werten zu Studienbeginn. Auch zwischen den jeweiligen beiden Therapiearmen sind kaum Unterschiede auszumachen.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 (Thermometer Score)“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	kA	kA	kA	kA	kA
ING114467 (SINGLE)	359	331	78,214±20,789 6,769±21,076	78,734±21,997 5,903±20,683	0,041 [-0,108-0,191] p=0,586

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	290	275	77,289±23,461 9,883±21,260	79,828±19,879 6,185±20,090	0,178 [0,013-0,344] p=0,034

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall, kA = keine Angabe

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Die visuelle Analogskala (Thermometer Score) des EQ-5D zeigt zu Woche 48 bei den vorbehandelten Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG gegenüber RAL (p=0,034). Die Werte des Scores gegenüber Baseline steigen im DTG-Arm stärker an als im RAL-Arm. Im Falle der nicht-vorbehandelten Patienten ist der Unterschied (DTG vs. EFV) geringer und nicht signifikant.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 96 (Utility und Thermometer Score)“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
Utility Score					
ING114467 (SINGLE)	336	301	0,872±0,191 0,018±0,184	0,869±0,193 0,032±0,167	-0,079 [-0,235-0,076] p=0,317
Thermometer Score					
ING114467 (SINGLE)	335	301	78,214±20,789 6,573±23,315	78,734±21,997 6,359±19,181	0,010 [-0,146-0,165] p=0,900

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nach 96 Wochen sind für die nicht-vorbehandelten Patienten kaum Unterschiede in den beiden Scores (Utility Score und visuelle Analogskala) zwischen DTG und EFV zu erkennen.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen für diesen Endpunkt durchgeführt, da für jede Subpopulation (nicht-vorbehandelte bzw. vorbehandelte Patienten) lediglich eine Studie vorlag.

4.3.2.3.2.3.1.8 Endpunkt „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 und 96“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 und 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Der SDM wurde im Rahmen dieser Studie nicht verwendet.
ING114467 (SINGLE)	Der SDM Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Symptom Bother Score: Der Symptom Bother Score kann Werte im Bereich von 0 (keine Symptome) bis 80 (maximale Belastung durch die Symptome) annehmen. Dargestellt wird die mittlere Änderung des Scores zu Woche 48 und 96 jeweils gegenüber Baseline. Symptom Count: Symptom Count kann Werte im Bereich von 0 (keine Symptome) bis 20 (alle Symptome) annehmen. Dargestellt wird die mittlere Änderung des Scores zu Woche 48 und 96 jeweils gegenüber Baseline. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Angaben zu Woche 48 stammen aus dem Studienbericht zu Woche 96.
ING111762 (SAILING)	Der SDM wurde im Rahmen dieser Studie nicht verwendet.

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 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 und 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING114467 (SINGLE)	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse des Endpunktes für diese randomisierte und doppelblinde Studie, die auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nicht vollständig umgesetzt, da nicht für alle Patienten Daten bezüglich des Lebensqualitäts-Endpunktes vorlagen. Die Auswertung kann sich damit nur auf die Patienten beziehen, für die wenigstens bei Baseline der Endpunkt vorliegt. Da nicht bekannt ist, aus welchem Grund bestimmte Patienten den Score nicht ausgefüllt hatten und der Anteil dieser Patienten pro Behandlungsgruppe für die Studie deutlich größer als 5% des ITT-Kollektives war, könnten die Ergebnisse hierfür verzerrt sein. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann hingegen nicht vorliegen, da für die Patienten mit fehlenden Werten gerade keine Ergebnisse vorlagen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. In der Gesamtsicht ist dieser Endpunkt zur Erfassung der Lebensqualität als mit erhöhtem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen (es wurde die Kategorie „hoch“ gewählt, da sie lt. den Vorgaben hierfür die einzige vorgesehene Alternative zu „niedrig“ ist).

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 4-105: Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 (Symptom Bother Score)“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	kA	kA	kA	kA	kA
ING114467 (SINGLE)	334	312	12,9±12,03 -1,7±10,98	12,8±12,30 -2,3±9,96	0,057 [-0,097-0,211] p=0,468

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid qd	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	kA	kA	kA	kA	kA

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall, kA = keine Angabe

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Die Änderung des Symptom Bother Score zu Woche 48 gegenüber Baseline zeigt in der SINGLE-Studie keinen wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Die Werte des Scores und damit die symptombezogene Belastung gehen sowohl unter DTG als auch unter EFV leicht zurück.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 (Symptom Count)“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	kA	kA	kA	kA	kA
ING114467 (SINGLE)	334	312	6,7±5,17 -0,4±5,34	6,5±5,33 -0,8±4,83	0,078 [-0,076-0,233] p=0,319

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	kA	kA	kA	kA	kA

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall, kA = keine Angabe

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Die Änderung des Symptom Count zu Woche 48 gegenüber Baseline zeigt in der SINGLE-Studie keinen wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Die Werte des Scores und damit die von den Patienten berichtete Symptomatik gehen sowohl unter DTG als auch unter EFV leicht zurück.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 96 (Symptom Bother Score und Symptom Count)“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
			DTG*	EFV*	
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
Symptom Bother Score					
ING114467 (SINGLE)	309	276	12,9±12,03 -1,2±11,74	12,8±12,30 -1,7±10,11	0,044 [-0,118-0,206] p=0,596
Symptom Count					
ING114467 (SINGLE)	309	276	6,7±5,17 -0,2±5,74	6,5±5,33 -0,5±4,94	0,056 [-0,106-0,218] p=0,501

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Auch die Änderungen zu Woche 96 gegenüber Baseline des Symptom Bother Score und des Symptom Count zeigt in der SINGLE-Studie keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Therapiearmen. Die Werte der Scores und damit die von den Patienten berichtete symptombezogene Belastung sowie die Symptomatik gehen sowohl unter DTG als auch unter EFV leicht zurück.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen für diesen Endpunkt durchgeführt, da lediglich Daten aus einer Studie für die Subpopulation der nicht-vorbehandelten Patienten vorlagen.

4.3.2.3.2.3.1.9 Endpunkt „Mortalität bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-108: Operationalisierung von „Mortalität bis Woche 48“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurden.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurden.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurden.

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

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

Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei randomisierten und doppelblinden Studien (ING114467 und ING111762), die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation

erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für alle drei Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Für die Studie ING112276 besteht zwar auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial, jedoch wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität als niedrig eingestuft. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die die Studie begonnen haben bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet werden. Dies bedeutet, dass keine Selektionsverzerrung vorliegen kann. Deshalb kann für diesen Endpunkt von niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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 4-110: Ergebnisse für „Mortalität bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	0 (0,0)	2 (0,5)	0,20 [0,01-4,21] 0,302

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	354	361	0 (0,0)	3 (0,8)	0,14 [0,01-2,81] 0,201

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Die Mortalität war generell gering in allen drei Studien. Während in den DTG-Armen keine Todesfälle berichtet wurden, verstarben unter EFV zwei Patienten (0,5% in SINGLE) und unter RAL drei Patienten (0,8% in SAILING). Die beobachteten Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

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.

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse wurden keine Meta-Analysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

4.3.2.3.2.3.1.10 Endpunkt „Mortalität bis Woche 96“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-111: Operationalisierung von „Mortalität bis Woche 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurden.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurden.

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

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

Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor.

Somit ist dieser Endpunkt für alle drei Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Für die Studie ING112276 besteht zwar auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial, jedoch wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität als niedrig eingestuft. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die die Studie begonnen haben bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet werden. Dies bedeutet, dass keine Selektionsverzerrung vorliegen kann. Deshalb kann für diesen Endpunkt von niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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 4-113: Ergebnisse für „Mortalität bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	1 (2,0)	0 (0,0)	3,00 [0,12-75,41] 0,504
ING114467 (SINGLE)	414	419	0 (0,0)	2 (0,5)	0,20 [0,01-4,21] 0,302

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Zwischen Woche 48 und Woche 96 verstarb ein Patient unter DTG in der SPRING-1 Studie. Insgesamt wurden somit bis Woche 96 ein Todesfall unter DTG (2,0% in SPRING-1) und zwei Todesfälle unter EFV (0,5% in SINGLE) berichtet. Die Unterschiede zwischen den jeweiligen Therapiearmen sind in beiden Studien nicht statistisch signifikant.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer lediglich geringe Heterogenität vor ($I^2=29\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

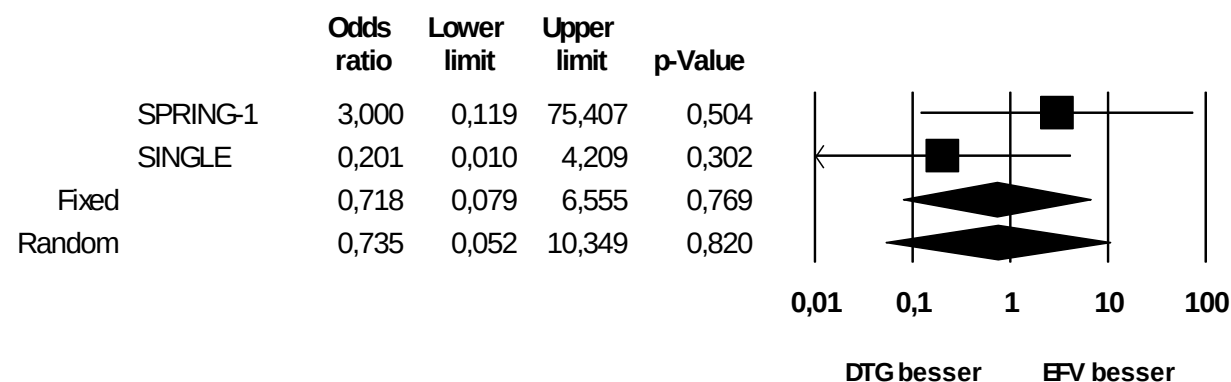
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-114: Meta-Analyse für „Mortalität bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

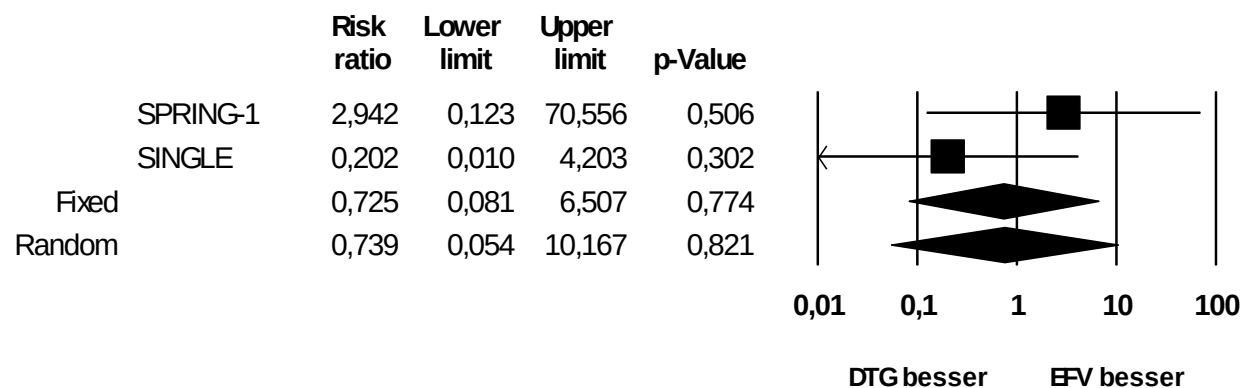
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 29\%$	
Modell mit festen Effekten	0,72 [0,08-6,56] 0,769
Modell mit zufälligen Effekten	0,74 [0,05-10,35] 0,820

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,74 zugunsten von DTG vs. EFV, welches nicht statistisch signifikant ist.



Heterogenität: I Quadrat = 29%



Heterogenität: I Quadrat = 30%

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für „Mortalität bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.11 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein

niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-117: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	44 (86,3)	44 (88,0)	0,86 [0,27-2,76] 0,796
ING114467 (SINGLE)	414	419	369 (89,1)	387 (92,4)	0,68 [0,42-1,09] 0,109

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	280 (78,4)	286 (79,0)	0,97 [0,68-1,38] 0,851

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Der Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden ist generell hoch. In beiden Studien treten bei etwas mehr Patienten im EFV- als im DTG-Arm unerwünschte Ereignisse auf (88,0% vs. 86,3% bzw. 92,4% vs. 89,1%). Die Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING wurden für knapp 80% der Patienten unerwünschte Ereignisse berichtet, im DTG-Arm mit 78,4% etwas weniger als im RAL-Arm (79,0%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

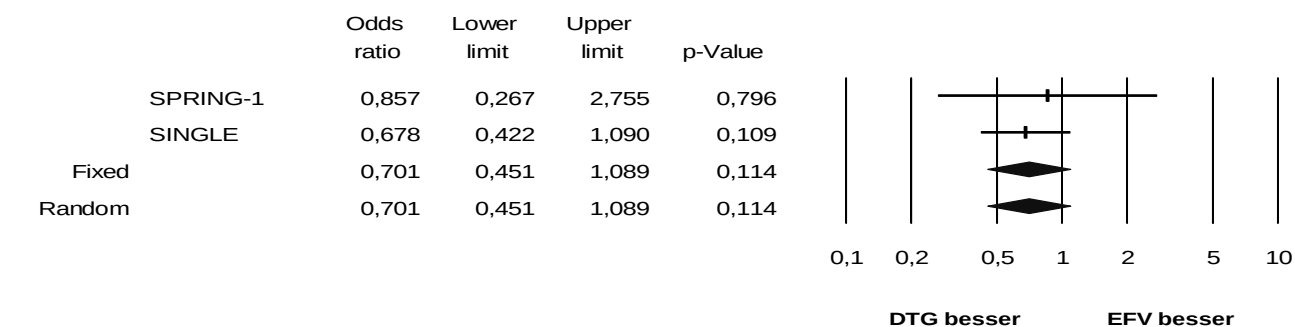
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-118: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

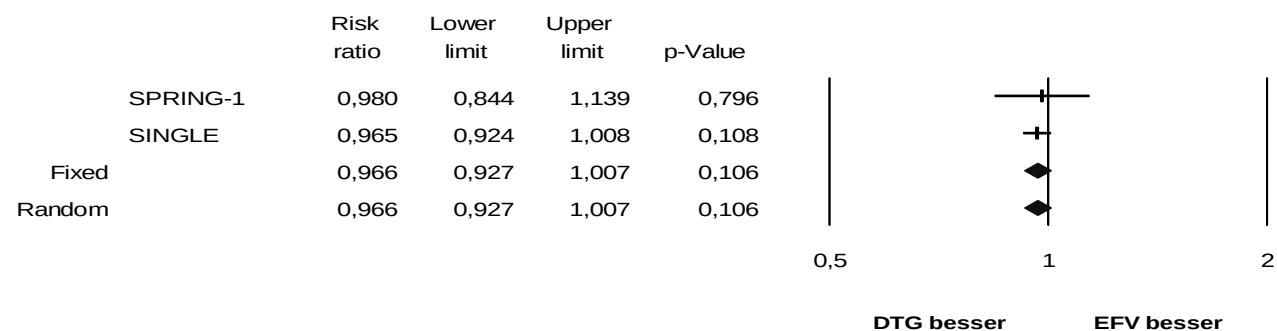
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,70 [0,45-1,09] 0,114
Modell mit zufälligen Effekten	0,70 [0,45-1,09] 0,114

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,70 zugunsten von DTG vs. EFV, welches nicht statistisch signifikant ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-10: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.12 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-119: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.

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 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein

erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-121: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	46 (90,2)	46 (92,0)	0,86 [0,27-2,76] 0,796
ING114467 (SINGLE)	414	419	376 (90,8)	394 (94,0)	0,63 [0,37-1,06] 0,082

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Der Anteil der Patienten, für die bis Woche 96 unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden ist generell sehr hoch. In beiden Studien ist die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im EFV- höher als im DTG-Arm (92,0% vs. 90,2% bzw. 94,0% vs. 90,8%). Die Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

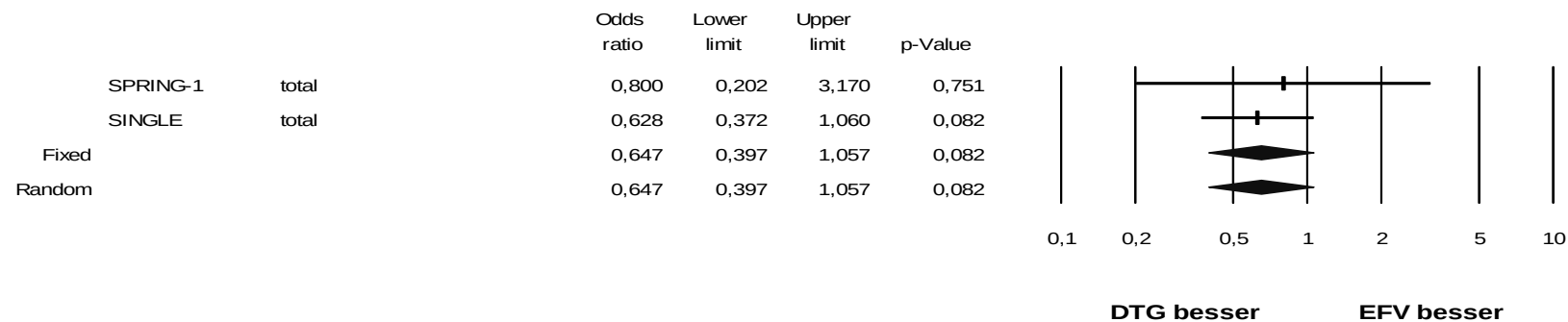
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-122: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

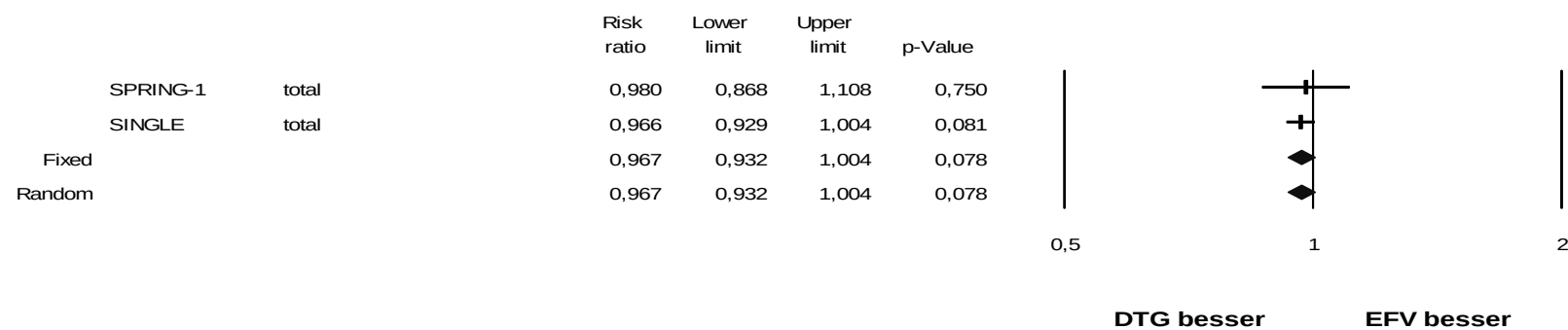
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,65 [0,40-1,06] 0,082
Modell mit zufälligen Effekten	0,65 [0,40-1,06] 0,082

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,65 zugunsten von DTG vs. EFV, welches nicht statistisch signifikant ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.13 Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-123: Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft: • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme • Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • Abacavir Hypersensitivitätsreaktion • Tod Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft: • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme • Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • Abacavir Hypersensitivitätsreaktion • Vorliegen einer Leberschädigung (in Folge einer Hyperbilirubinämie) • Tod Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft: • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme • Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts

- bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität
- kongenitale Anomalie / Geburtsfehler
- klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)
- Abacavir Hypersensitivitätsreaktion
- Vorliegen einer Leberschädigung (in Folge einer Hyperbilirubinämie)
- Tod

Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).

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 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist

dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-125: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	4 (7,8)	4 (8,0)	0,98 [0,23-4,15] 0,977
ING114467 (SINGLE)	414	419	37 (8,9)	34 (8,1)	1,11 [0,68-1,81] 0,671

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	33 (9,2)	42 (11,6)	0,80 [0,50-1,29] 0,365

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten, für die schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 berichtet wurden, ist mit ca. 8-9% für beide Therapiearme vergleichbar. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den DTG- und den EFV-Armen vor.

Vorbehandelte Patienten:

Unter RAL wurden für etwas mehr Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet als unter DTG (11,6% vs. 9,2%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

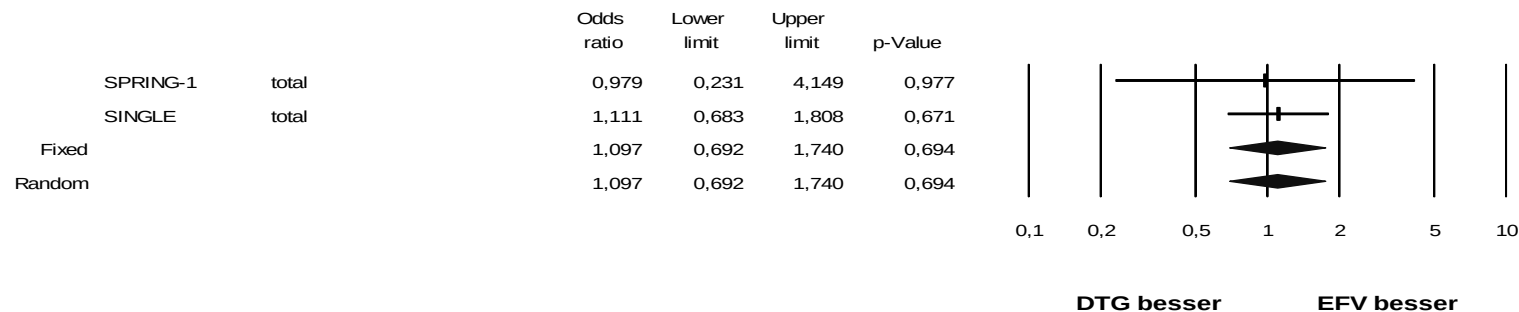
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-126: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

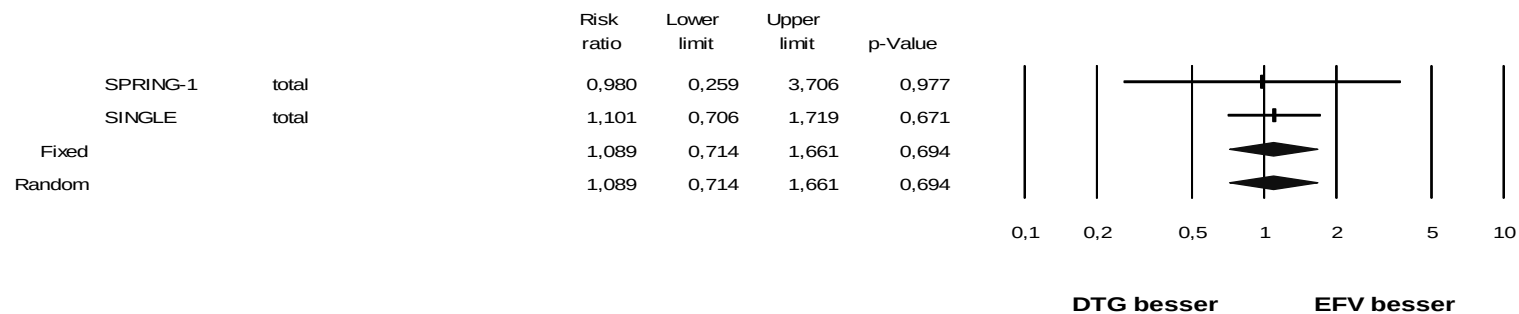
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,10 [0,69-1,74] 0,694
Modell mit zufälligen Effekten	1,10 [0,69-1,74] 0,694

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 1,10 zugunsten von EFV, welches nicht statistisch signifikant ist ($p=0,694$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-12: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.14 Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-127: Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft: • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme • Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • Abacavir Hypersensitivitätsreaktion • Tod Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft: • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme • Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • Abacavir Hypersensitivitätsreaktion • Vorliegen einer Leberschädigung (in Folge einer Hyperbilirubinämie) • Tod Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).

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 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-129: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	7 (13,7)	7 (14,0)	0,98 [0,32-3,02] 0,968
ING114467 (SINGLE)	414	419	44 (10,6)	50 (11,9)	0,88 [0,57-1,35] 0,552

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten, für die schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 berichtet wurden, ist in den EFV-Armen etwas höher als in den DTG-Armen (14,0% vs. 13,7% bzw. 11,9% vs. 10,6%). Die Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-130: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,89 [0,60-1,33] 0,569
Modell mit zufälligen Effekten	0,89 [0,60-1,33] 0,569

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,89 zugunsten von DTG, welches nicht statistisch signifikant ist (p=0,569).

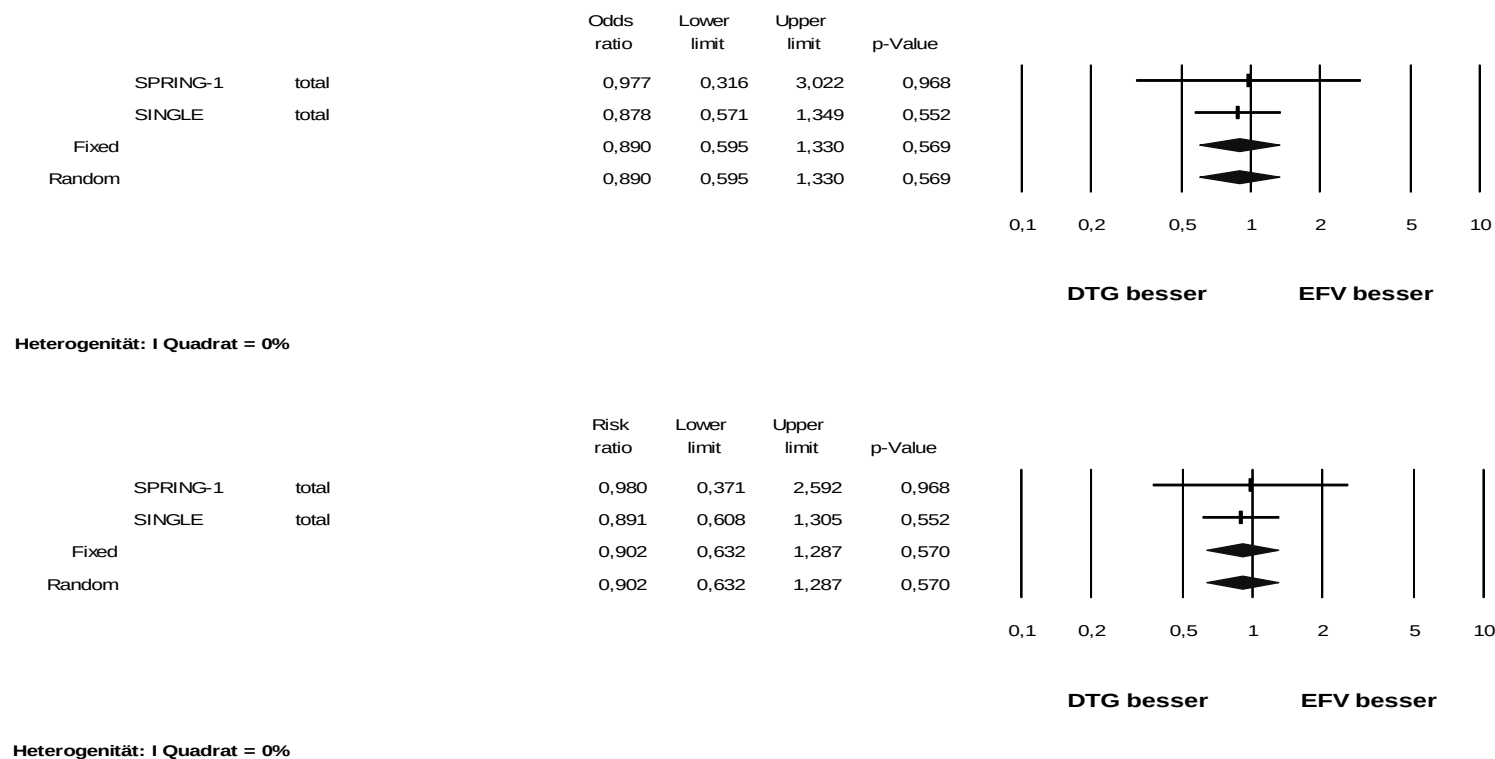


Abbildung 4-13: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.15 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-131: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte.

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 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein

niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-133: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	1 (2,0)	4 (8,0)	0,23 [0,03-2,13] 0,196
ING114467 (SINGLE)	414	419	10 (2,4)	42 (10,0)	0,22 [0,11-0,45] <0,001

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	7 (2,0)	13 (3,6)	0,54 [0,21-1,36] 0,190

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse bis Woche 48 ihre Teilnahme an der Studie beenden, ist unter DTG deutlich geringer als unter EFV (2,0% vs. 8,0% bzw. 2,4% vs. 10,0%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten, die in SAILING vorzeitig aufgrund unerwünschter Ereignisse aus der Studie ausscheiden, ist etwas niedriger unter DTG als unter RAL (2,0% vs. 3,6%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-134: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,22 [0,11-0,44] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,22 [0,11-0,44] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,22, welches statistisch signifikant ($p<0,001$) zugunsten von DTG ist.

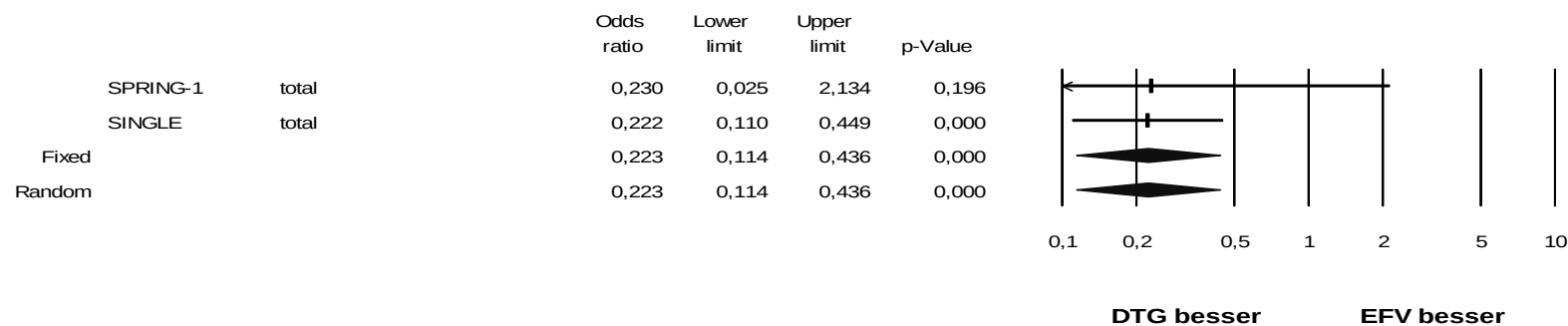
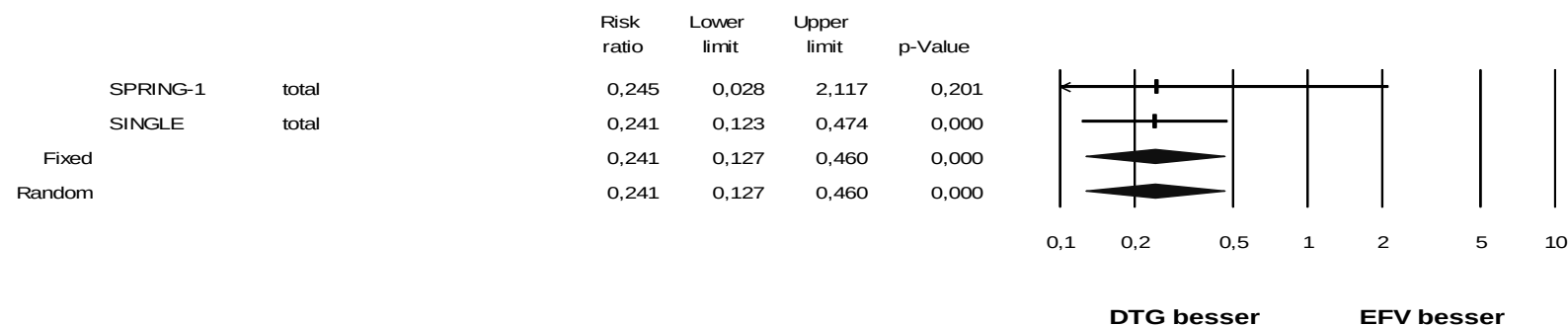
Heterogenität: I² Quadrat = 0%Heterogenität: I² Quadrat = 0%

Abbildung 4-14: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.16 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-135: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte.

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 4-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein

erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-137: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	2 (3,9)	5 (10,0)	0,37 [0,07-1,99] 0,245
ING114467 (SINGLE)	414	419	14 (3,3)	52 (12,4)	0,25 [0,14-0,45] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse bis Woche 96 ihre Teilnahme an der Studie abbrechen, ist - wie schon in der 48-Wochen-Analyse - unter DTG deutlich geringer als unter EFV (3,9% vs. 10,0% bzw. 3,3% vs. 12,4%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p < 0,001$).

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

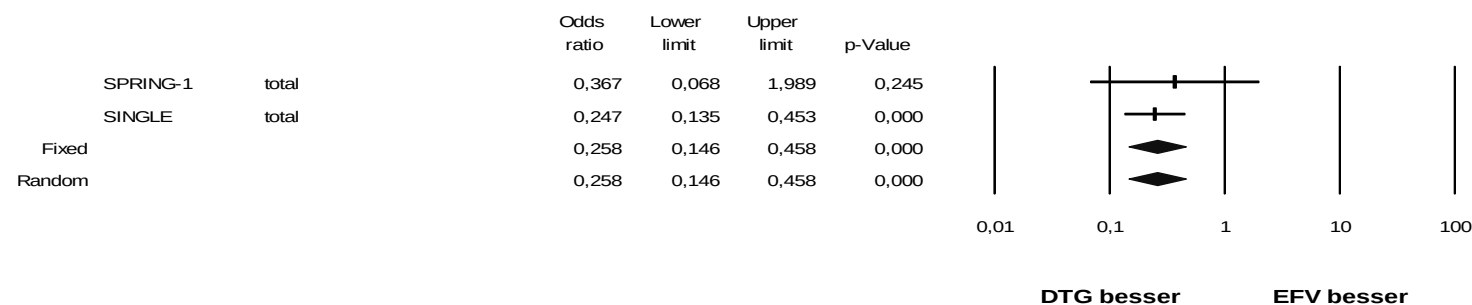
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-138: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

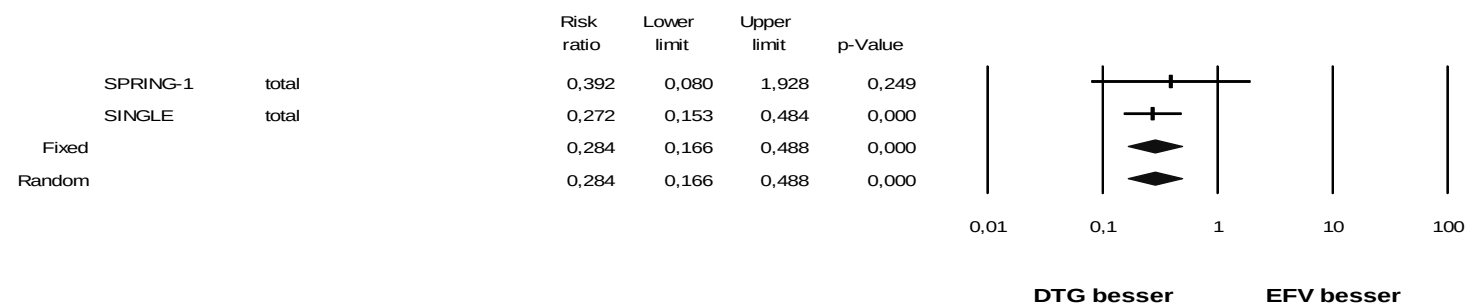
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,26 [0,15-0,46] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,26 [0,15-0,46] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,26, welches statistisch signifikant ($p<0,001$) zugunsten von DTG ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-15: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.17 Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-139: Operationalisierung von „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-141: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	17 (33,3)	19 (38,0)	0,82 [0,36-1,84] 0,625
ING114467 (SINGLE)	414	419	180 (43,5)	184 (43,9)	0,98 [0,75-1,29] 0,899
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	134 (37,5)	124 (34,3)	1,15 [0,85-1,57] 0,359

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit gastrointestinalen Störungen bis Woche 48 ist unter DTG etwas geringer als unter EFV (33,3% vs. 38,0% bzw. 43,5% vs. 43,9%). Dieser Unterschied ist jeweils nicht statistisch signifikant.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten in SAILING ist leicht erhöht unter DTG im Vergleich zu RAL (37,5% vs. 34,3%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-142: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,96 [0,74-1,25] 0,783
Modell mit zufälligen Effekten	0,96 [0,74-1,25] 0,783

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,96 zugunsten von DTG. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,783).

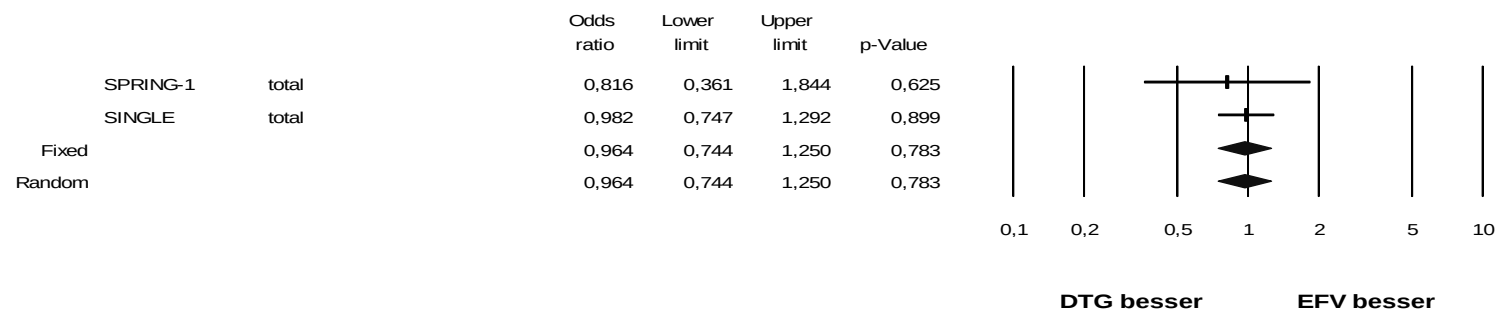
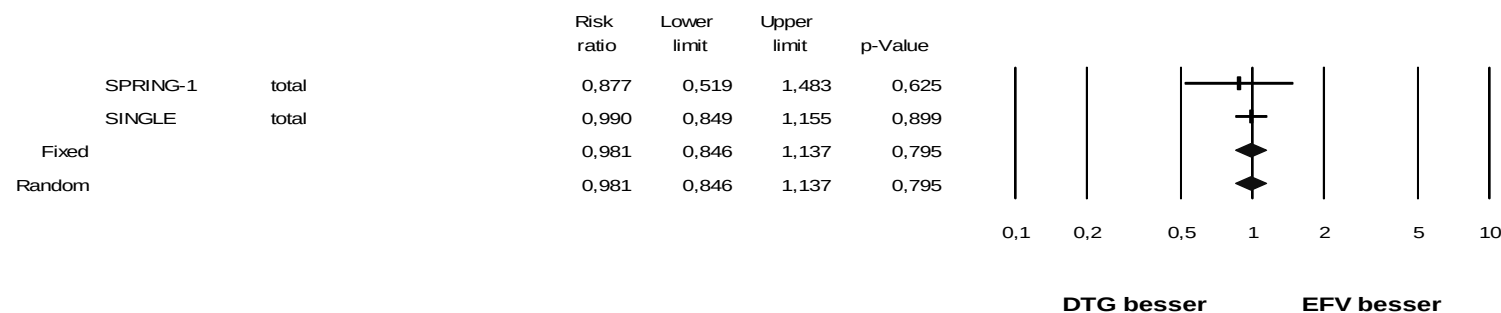
Heterogenität: I² Quadrat = 0%Heterogenität: I² Quadrat = 0%

Abbildung 4-16: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.18 Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-143: Operationalisierung von „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.

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 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten.

Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-145: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	19 (37,3)	21 (42,0)	0,82 [0,37-1,82] 0,626
ING114467 (SINGLE)	414	419	199 (48,1)	199 (47,5)	1,02 [0,78-1,34] 0,868

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Zu Woche 96 ist kein wesentlicher Unterschied zwischen den Therapiearmen mit DTG bzw. mit EFV zu erkennen. In SPRING-1 ist der Anteil an Patienten mit gastrointestinalen Störungen bis Woche 96 etwas niedriger unter DTG als unter EFV (37,3% vs. 42,0%), in der SINGLE-Studie ist der Anteil unter DTG leicht erhöht (48,1% vs. 47,5%). Der Unterschied ist jeweils nicht statistisch signifikant.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

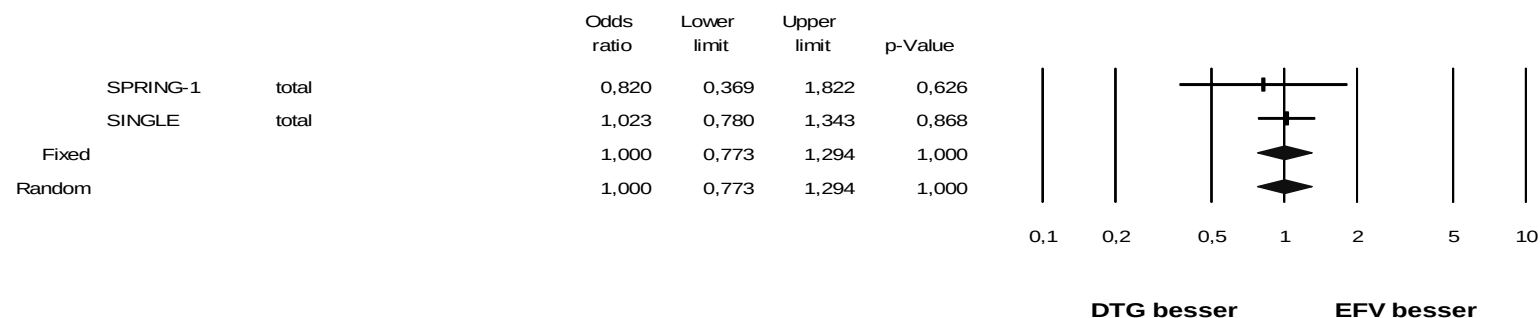
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-146: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

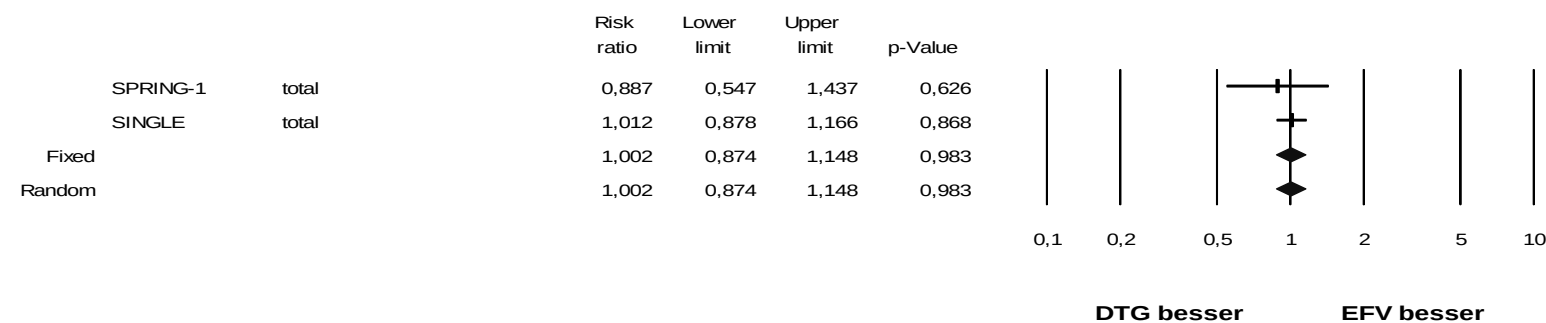
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,00 [0,77-1,29] 1,000
Modell mit zufälligen Effekten	1,00 [0,77-1,29] 1,000

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 1,00, welches nicht statistisch signifikant ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-17: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.19 Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-147: Operationalisierung von „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen wurden als Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gemeldet und zusätzlich auf einer eigens dafür angelegten Seite im Dokumentationsbogen berichtet. Die hier dargestellten Daten geben dem Anteil der Patienten, für die eine Hypersensitivitätsreaktion auf diese Weise bis Woche 48 dokumentiert wurde.
ING114467 (SINGLE)	Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen wurden als Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gemeldet und zusätzlich auf einer eigens dafür angelegten Seite im Dokumentationsbogen berichtet. Die hier dargestellten Daten geben dem Anteil der Patienten, für die eine Hypersensitivitätsreaktion auf diese Weise bis Woche 48 dokumentiert wurde.
ING111762 (SAILING)	Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen wurden als Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gemeldet und zusätzlich auf einer eigens dafür angelegten Seite im Dokumentationsbogen berichtet. Die hier dargestellten Daten geben dem Anteil der Patienten, für die eine Hypersensitivitätsreaktion auf diese Weise bis Woche 48 dokumentiert wurde.

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 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-149: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	2 (0,5)	5 (1,2)	0,40 [0,08-2,08] 0,278

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es wurden nur für wenige Patienten Verdachtsfälle auf Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet. In SPRING-1 wurden keine solchen Ereignisse gemeldet, in SINGLE etwas mehr im DTG-Arm als unter EFV (0,5% vs. 1,2%). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING wurden keine Verdachtsfälle auf Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen für diesen Endpunkt durchgeführt, da nur in einer Studie (SINGLE) Ergebnisse berichtet wurden.

4.3.2.3.2.3.1.20 Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-150: Operationalisierung von „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen wurden als Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gemeldet und zusätzlich auf einer eigens dafür angelegten Seite im Dokumentationsbogen berichtet. Die hier dargestellten Daten geben dem Anteil der Patienten, für die eine Hypersensitivitätsreaktion auf diese Weise bis Woche 96 dokumentiert wurde.
ING114467 (SINGLE)	Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen wurden als Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gemeldet und zusätzlich auf einer eigens dafür angelegten Seite im Dokumentationsbogen berichtet. Die hier dargestellten Daten geben dem Anteil der Patienten, für die eine Hypersensitivitätsreaktion auf diese Weise bis Woche 96 dokumentiert wurde.

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 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde

das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-152: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	2 (0,5)	5 (1,2)	0,40 [0,08-2,08] 0,278

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Zwischen Woche 48 und Woche 96 wurden keine neuen Verdachtsfälle auf Hypersensitivitätsreaktionen für die beiden Studien gemeldet. Insgesamt wurden nur für wenige Patienten Verdachtsfälle auf Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 gemeldet. In SPRING-1 wurden keine solchen Ereignisse gemeldet, in SINGLE etwas weniger im DTG-Arm als unter EFV (0,5% vs. 1,2%). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen für diesen Endpunkt durchgeführt, da nur in einer Studie (SINGLE) Ergebnisse berichtet wurden.

4.3.2.3.2.3.1.21 Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-153: Operationalisierung von „Hautausschlag bis Woche 48“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) des nach MedDRA "bevorzugten Terms" (Preferred Term, PT) "Hautausschlag" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. In dieser Operationalisierung wurden auch alle anderen Arten mit dem Term "Hautausschlag" innerhalb der System Organ Class "Störungen der Haut und des Unterhautgewebes" zusammengefasst. Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (¹⁶³ ViiV, 2013) zu finden.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) des nach MedDRA "bevorzugten Terms" (Preferred Term, PT) "Hautausschlag" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. In dieser Operationalisierung wurden auch alle anderen Arten mit dem Term "Hautausschlag" innerhalb der System Organ Class "Störungen der Haut und des Unterhautgewebes" zusammengefasst. Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (¹⁶⁴ ViiV, 2013) zu finden.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) des nach MedDRA "bevorzugten Terms" (Preferred Term, PT) "Hautausschlag" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. In dieser Operationalisierung wurden auch alle anderen Arten mit dem Term "Hautausschlag" innerhalb der System Organ Class "Störungen der Haut und des Unterhautgewebes" zusammengefasst. Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (¹⁶⁵ ViiV, 2013) zu finden.

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 4-154: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hautausschlag bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-155: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	1 (2,0)	6 (12,0)	0,15 [0,02-1,27] 0,081
ING114467 (SINGLE)	414	419	21 (5,1)	70 (16,7)	0,27 [0,16-0,44] <0,001

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	21 (5,9)	25 (6,9)	0,84 [0,46-1,53] 0,575

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Hautausschlag, der bis Woche 48 auftrat, ist unter DTG deutlich geringer als unter EFV (2,0% vs. 12,0% bzw. 5,1% vs. 16,7%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Hautausschlag in SAILING ist etwas niedriger unter DTG als unter RAL (5,9% vs. 6,9%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-156: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV
	[95%-KI]
	p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,26 [0,16-0,42] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,26 [0,16-0,42] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,26, welches statistisch signifikant ($p<0,001$) zugunsten von DTG ist.

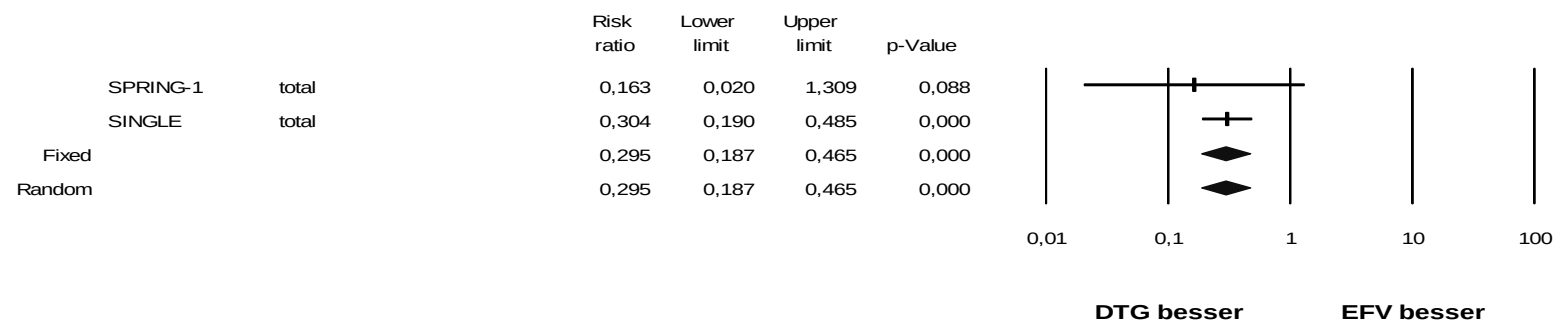
Heterogenität: I² Quadrat = 0%Heterogenität: I² Quadrat = 0%

Abbildung 4-18: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.22 Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 96“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-157: Operationalisierung von „Hautausschlag bis Woche 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) des nach MedDRA "bevorzugten Terms" (Preferred Term, PT) "Hautausschlag" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. In dieser Operationalisierung wurden auch alle anderen Arten mit dem Term "Hautausschlag" innerhalb der System Organ Class "Störungen der Haut und des Unterhautgewebes" zusammengefasst. Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (¹⁶³ ViiV, 2013) zu finden.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) des nach MedDRA "bevorzugten Terms" (Preferred Term, PT) "Hautausschlag" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. In dieser Operationalisierung wurden auch alle anderen Arten mit dem Term "Hautausschlag" innerhalb der System Organ Class "Störungen der Haut und des Unterhautgewebes" zusammengefasst. Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (¹⁶⁴ ViiV, 2013) zu finden.

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 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hautausschlag bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-159: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	2 (3,9)	8 (16,0)	0,21 [0,04-1,07] 0,060
ING114467 (SINGLE)	414	419	29 (7,0)	74 (17,7)	0,35 [0,22-0,55] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Hautausschlag, der bis Woche 96 auftrat, ist unter DTG deutlich geringer als unter EFV (3,9% vs. 16,0% bzw. 7,0% vs. 17,7%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p < 0,001$).

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

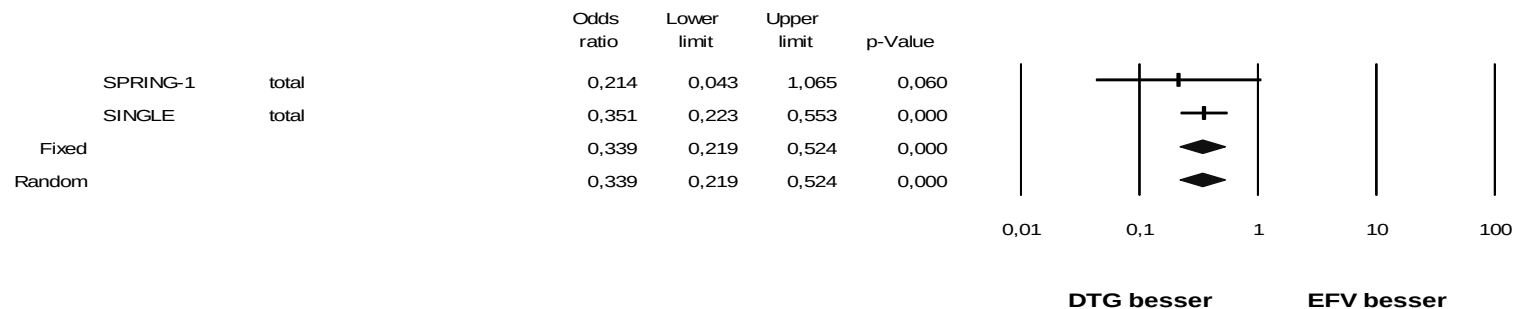
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-160: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

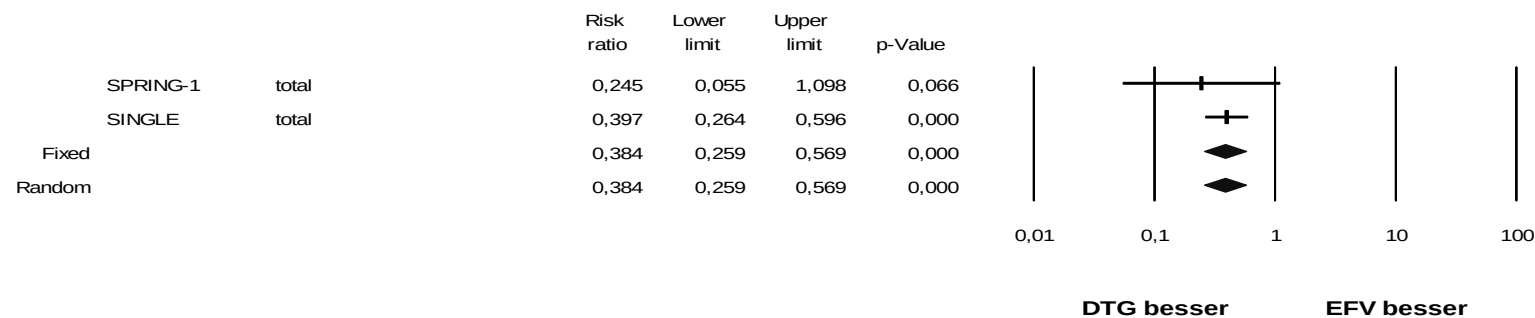
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV
	[95%-KI]
	p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,34 [0,22-0,52] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,34 [0,22-0,52] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,34, welches statistisch signifikant ($p<0,001$) zugunsten von DTG ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-19: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.23 Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-161: Operationalisierung von „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 mind. ein ALT-Laborwert (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 3-fach über dem Normalwert lag.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 mind. ein ALT-Laborwert (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 3-fach über dem Normalwert lag.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 mind. ein ALT-Laborwert (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 3-fach über dem Normalwert lag.

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 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den

anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-163: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	1 (2,0)	3 (6,0)	0,31 [0,03-3,12] 0,322
ING114467 (SINGLE)	414	419	5 (1,2)	15 (3,6)	0,33 [0,12-0,91] 0,033

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	19 (5,3)	11 (3,0)	1,79 [0,84-3,83] 0,131

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Hepatobiliären Störungen bis Woche 48 ist unter DTG geringer als unter EFV (2,0% vs. 6,0% bzw. 1,2% vs. 3,6%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p=0,033$).

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Hepatobiliären Störungen in SAILING ist etwas höher unter DTG als unter RAL (5,3% vs. 3,0%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

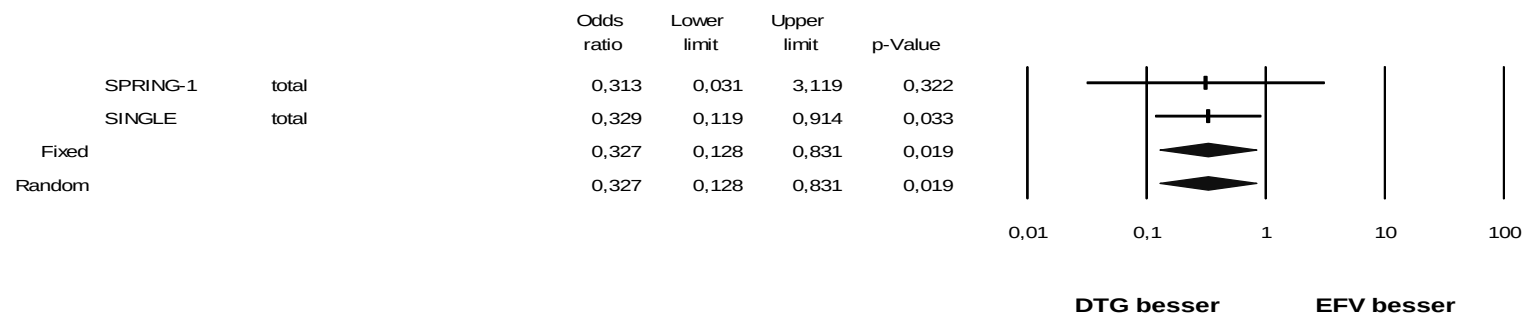
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-164: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

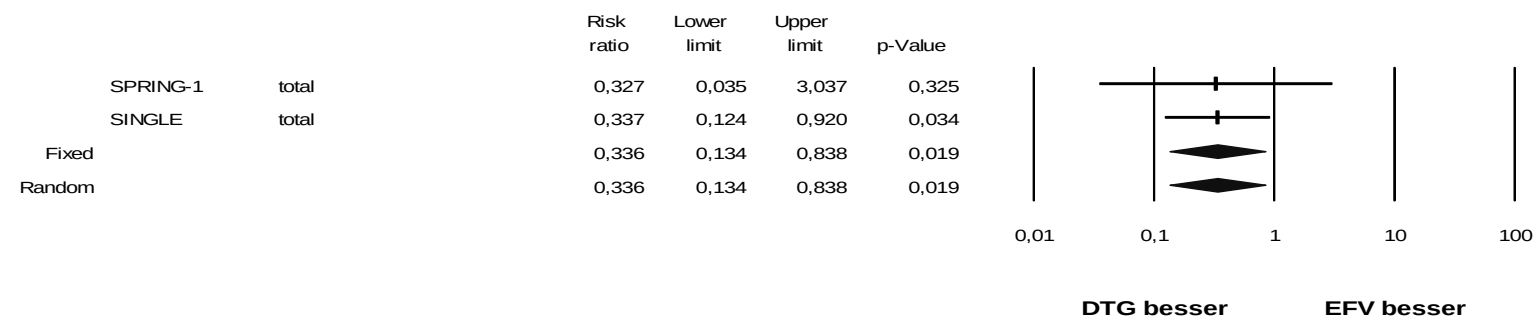
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV
	[95%-KI]
	p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,33 [0,13-0,83] 0,019
Modell mit zufälligen Effekten	0,33 [0,13-0,83] 0,019

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,33 zugunsten von DTG, welches statistisch signifikant ist ($p=0,019$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-20: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.24 Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-165: Operationalisierung von „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 96 mind. ein ALT-Laborwert (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 3-fach über dem Normalwert lag. Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (¹⁶³ ViiV, 2013) zu finden.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 96 mind. ein ALT-Laborwert (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 3-fach über dem Normalwert lag.

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 4-166: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten.

Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-167: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	2 (3,9)	5 (10,0)	0,37 [0,07-1,99] 0,245
ING114467 (SINGLE)	414	419	7** (1,7)	17 (4,1)	0,41 [0,17-0,99] 0,048

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

** Angabe aus Tabelle 8.57 im Studienbericht (da Tippfehler in Tabelle 39 enthalten)

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Hepatobiliären Störungen bis Woche 96 ist unter DTG deutlich geringer als unter EFV (3,9% vs. 10,0% bzw. 1,7% vs. 4,1%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant (p=0,048).

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-168: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV
	[95%-KI]
	p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,40 [0,18-0,88] 0,022
Modell mit zufälligen Effekten	0,40 [0,18-0,88] 0,022

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,40, welches statistisch signifikant ($p=0,022$) zugunsten von DTG ist.

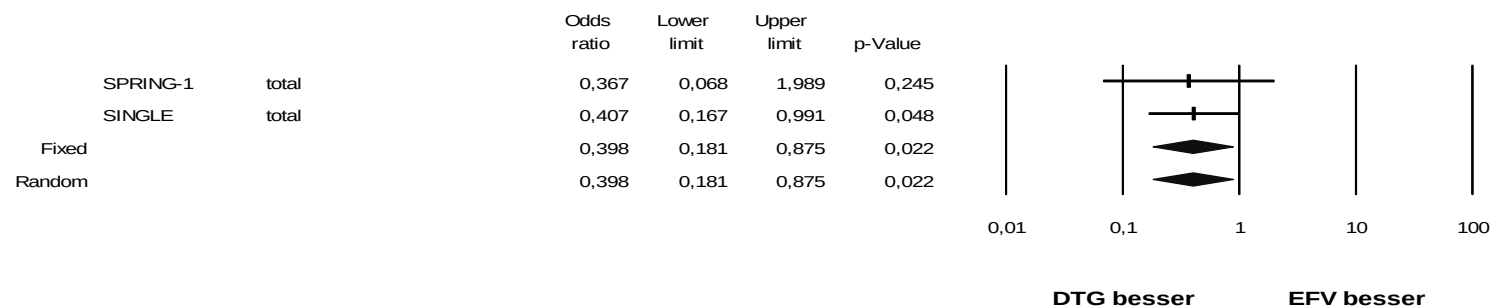
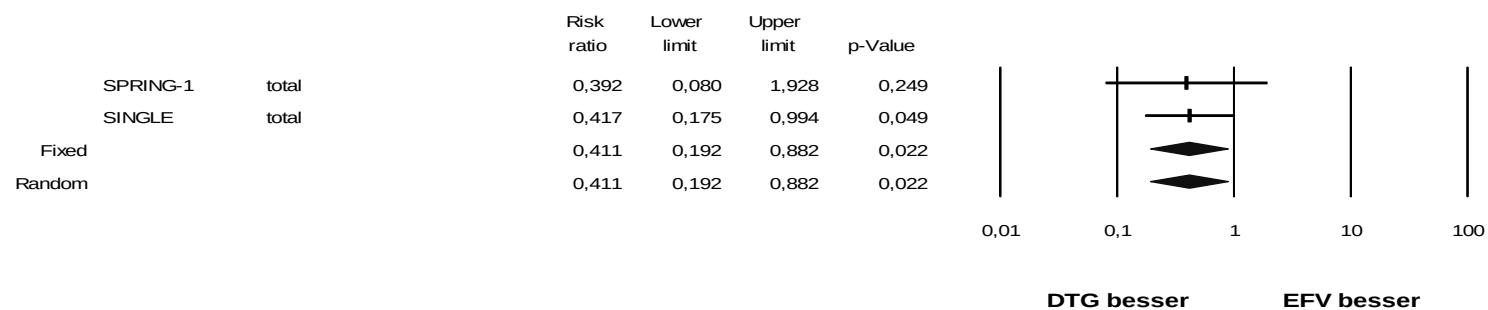
Heterogenität: I² Quadrat = 0%Heterogenität: I² Quadrat = 0%

Abbildung 4-21: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.25 Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-169: Operationalisierung von „Renale Störungen bis Woche 48“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 mind. ein Wert des Albumin/Kreatinin Verhältnisses (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 10-fach über dem Normalwert lag. Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (¹⁶³ ViiV, 2013) zu finden.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 mind. ein Wert des Albumin/Kreatinin Verhältnisses (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 10-fach über dem Normalwert lag.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 mind. ein Wert des Albumin/Kreatinin Verhältnisses (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 10-fach über dem Normalwert lag. Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (¹⁶⁵ ViiV, 2013) zu finden.

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 4-170: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Renale Störungen bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-171: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	5 (1,2)	3 (0,7)	1,70 [0,40-7,14] 0,472
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95 %-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	357	362	10 (2,8)	16 (4,4)	0,62 [0,28-1,39] 0,249

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit renalen Störungen bis Woche 48 ist sehr gering - sowohl unter DTG als auch unter EFV. Während in SPRING-1 keine solchen Ereignisse auftraten, betragen die Raten in SINGLE 1,2% unter DTG bzw. 0,7% unter EFV. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit renalen Störungen bis Woche 48 ist in SAILING etwas niedriger unter DTG als unter RAL (2,8% vs. 4,4%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen für diesen Endpunkt durchgeführt, da nur in einer Studie der vorbehandelten Patienten (SINGLE) Ergebnisse berichtet wurden.

4.3.2.3.2.3.1.26 Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 96“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-172: Operationalisierung von „Renale Störungen bis Woche 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 96 mind. ein Wert des Albumin/Kreatinin Verhältnisses (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 10-fach über dem Normalwert lag. Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (¹⁶³ ViiV, 2013) zu finden.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 96 mind. ein Wert des Albumin/Kreatinin Verhältnisses (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 10-fach über dem Normalwert lag.

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 4-173: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Renale Störungen bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein

erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-174: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	6 (1,4)	5 (1,2)	1,22 [0,37-4,02] 0,747

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit renalen Störungen bis Woche 96 ist sehr gering - sowohl unter DTG als auch unter EFV. Während in SPRING-1 keine solchen Ereignisse auftraten, sind die Raten in SINGLE vergleichbar mit 1,4% unter DTG bzw. 1,2% unter EFV. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen für diesen Endpunkt durchgeführt, da nur in einer Studie der vorbehandelten Patienten (SINGLE) Ergebnisse berichtet wurden.

4.3.2.3.2.3.1.27 Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-175: Operationalisierung von „Torsade de Pointes bis Woche 48“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil derjenigen Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 48 mind. ein Ereignis berichtet wurde, das mit Torsade de Pointes in Verbindung gebracht wird. In Anlehnung an die ICH E14 Guidance der FDA (⁴⁴FDA, 2015) werden folgende Ereignisse berücksichtigt: Torsade de Pointes, plötzlicher Tod, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Fibrillation, Synkope, Krampfanfall. Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (¹⁶³ViiV, 2013) zu finden.
ING114467 (SINGLE)	Anteil derjenigen Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 48 mind. ein Ereignis berichtet wurde, das mit Torsade de Pointes in Verbindung gebracht wird. In Anlehnung an die ICH E14 Guidance der FDA (⁴⁴FDA, 2015) werden folgende Ereignisse berücksichtigt: Torsade de Pointes, plötzlicher Tod, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Fibrillation, Synkope, Krampfanfall.
ING111762 (SAILING)	Anteil derjenigen Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 48 mind. ein Ereignis berichtet wurde, das mit Torsade de Pointes in Verbindung gebracht wird. In Anlehnung an die ICH E14 Guidance der FDA (⁴⁴FDA, 2015) werden folgende Ereignisse berücksichtigt: Torsade de Pointes, plötzlicher Tod, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Fibrillation, Synkope, Krampfanfall.

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 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-177: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	8 (1,9)	7 (1,7)	1,16 [0,42-3,23] 0,777

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	1 (0,3)	3 (0,8)	0,34 [0,04-3,25] 0,346

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Torsade de Pointes Ereignissen bis Woche 48 ist sehr gering - sowohl unter DTG als auch unter EFV. Während in SPRING-1 keine solchen Ereignisse auftraten, betragen die Raten in SINGLE 1,9% unter DTG bzw. 1,7% unter EFV. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Torsade de Pointes Ereignissen bis Woche 48 ist in SAILING etwas niedriger unter DTG als unter RAL (0,3% vs. 0,8%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen für diesen Endpunkt durchgeführt, da nur in einer Studie der vorbehandelten Patienten (SINGLE) Ergebnisse berichtet wurden.

4.3.2.3.2.3.1.28 Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 96“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-178: Operationalisierung von „Torsade de Pointes bis Woche 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil derjenigen Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 96 mind. ein Ereignis berichtet wurde, das mit Torsade de Pointes in Verbindung gebracht wird. In Anlehnung an die ICH E14 Guidance der FDA (⁴⁴FDA, 2015) werden folgende Ereignisse berücksichtigt: Torsade de Pointes, plötzlicher Tod, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Fibrillation, Synkope, Krampfanfall. Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (¹⁶³ViiV, 2013) zu finden.
ING114467 (SINGLE)	Anteil derjenigen Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 96 mind. ein Ereignis berichtet wurde, das mit Torsade de Pointes in Verbindung gebracht wird. In Anlehnung an die ICH E14 Guidance der FDA (⁴⁴FDA, 2015) werden folgende Ereignisse berücksichtigt: Torsade de Pointes, plötzlicher Tod, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Fibrillation, Synkope, Krampfanfall.

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 4-179: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde

das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-180: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	4** (1,0)	8** (1,9)	0,50 [0,15-1,68] 0,262

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich,

KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

** Im Vergleich zur 48 Wochen-Analyse sind bis Woche 96 weniger Ereignisse berichtet. Diese Änderungen beruhen auf der nachträglichen Bewertung der individuellen Patientendaten, in deren Folge 5 Ereignisse (DTG: 4, Atripla: 1) nicht als ventrikuläre Tachykardien bestätigt wurden und somit gemäß der ICH E14 Definition nicht als Torsade de Pointes gezählt wurden. Zwischen Woche 48 und 96 sind indessen 2 neue Ereignisse unter Atripla aufgetreten, keine unter Dolutegravir.

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Torsade de Pointes Ereignissen bis Woche 96 ist sehr gering - sowohl unter DTG als auch unter EFV. Während in SPRING-1 keine solchen Ereignisse auftraten, betragen die Raten in SINGLE 1,0% unter DTG bzw. 1,9% unter EFV. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen für diesen Endpunkt durchgeführt, da nur in einer Studie der vorbehandelten Patienten (SINGLE) Ergebnisse berichtet wurden.

4.3.2.3.2.3.1.29 Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-181: Operationalisierung von „ZNS Störungen bis Woche 48“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Nervensystems" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Nervensystems" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Nervensystems" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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 4-182: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „ZNS Störungen bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den

anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-183: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	12 (23,5)	20 (40,0)	0,46 [0,20-1,09] 0,078
ING114467 (SINGLE)	414	419	111 (26,8)	212 (50,6)	0,36 [0,27-0,48] <0,001

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	57 (16,0)	71 (19,6)	0,78 [0,53-1,14] 0,202

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit ZNS Störungen bis Woche 48 ist unter DTG deutlich geringer als unter EFV (23,5% vs. 40,0% bzw. 26,8% vs. 50,6%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit ZNS Störungen bis Woche 48 in SAILING ist etwas niedriger unter DTG als unter RAL (16,0% vs. 19,6%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2 = 0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-184: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV
	[95%-KI]
	p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,37 [0,28-0,48] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,37 [0,28-0,48] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,37, welches statistisch signifikant ($p < 0,001$) zugunsten von DTG ist.

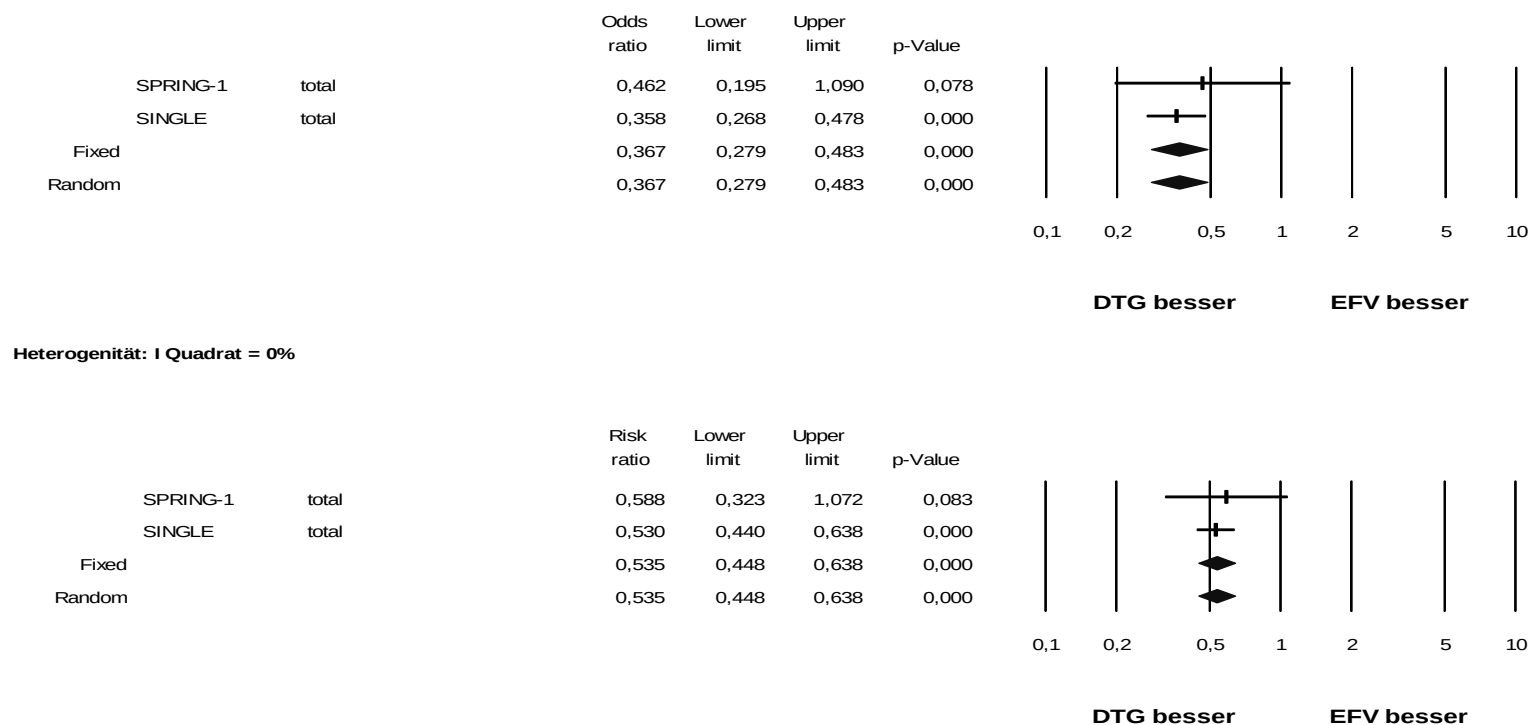


Abbildung 4-22: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.30 Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 96“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-185: Operationalisierung von „ZNS Störungen bis Woche 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Nervensystems" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Nervensystems" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.

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 4-186: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „ZNS Störungen bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor.

Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-187: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	13 (25,5)	21 (42,0)	0,47 [0,20-1,10] 0,082
ING114467 (SINGLE)	414	419	121 (29,2)	225 (53,7)	0,36 [0,27-0,47] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit ZNS Störungen bis Woche 96 ist unter DTG deutlich geringer als unter EFV (25,5% vs. 42,0% bzw. 29,2% vs. 53,7%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p < 0,001$).

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

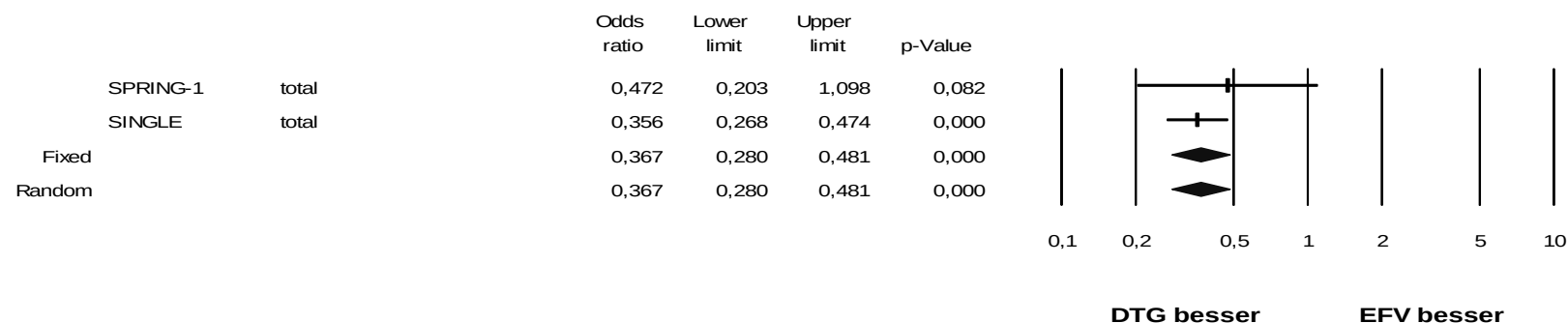
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-188: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

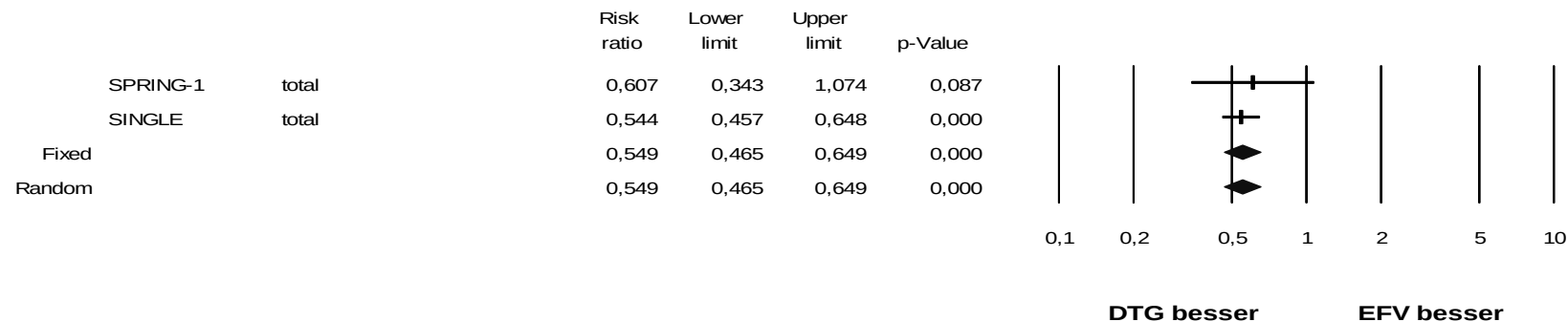
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV
	[95%-KI]
	p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,37 [0,28-0,48] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,37 [0,28-0,48] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,37, welches statistisch signifikant ($p<0,001$) zugunsten von DTG ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-23: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.31 Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-189: Operationalisierung von „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Psychiatrische Erkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Psychiatrische Erkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Psychiatrische Erkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-191: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	6 (11,8)	14 (28,0)	0,42 [0,18-1,01] 0,052
ING114467 (SINGLE)	414	419	125 (30,2)	168 (40,1)	0,75 [0,62-0,91] 0,003
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	40 (11,2)	32 (8,8)	1,27 [0,82-1,97] 0,292

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Psychiatrischen Störungen bis Woche 48 ist unter DTG deutlich geringer als unter EFV (11,8% vs. 28,0% bzw. 30,2% vs. 40,1%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p=0,003$), während in SPRING-1 die statistische Signifikanz nur knapp verfehlt wird.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Psychiatrischen Störungen bis Woche 48 ist in SAILING etwas höher unter DTG als unter RAL (11,2% vs. 8,8%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer nur geringe Heterogenität vor ($I^2=23,0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

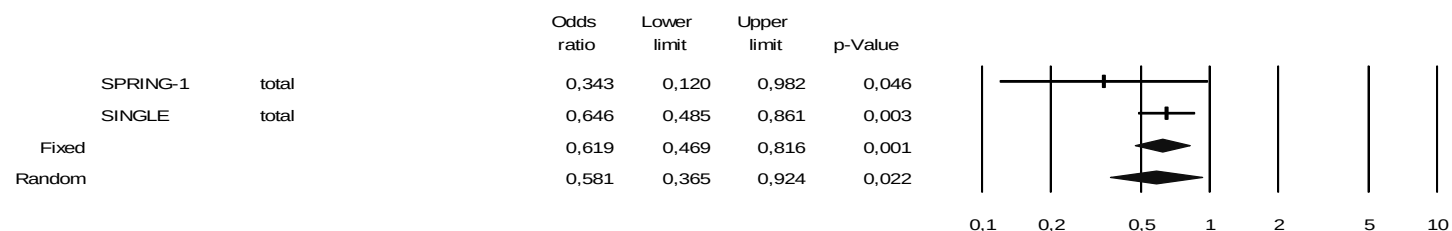
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-192: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV
	[95%-KI]
	p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 23,0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,62 [0,47-0,82] 0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,58 [0,37-0,92] 0,022

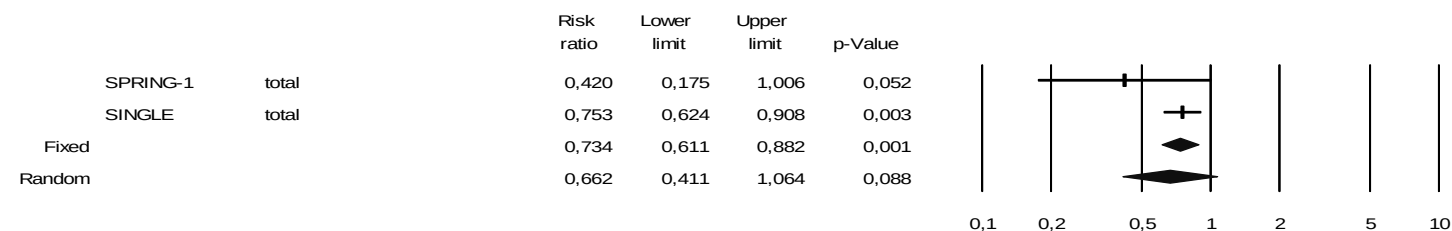
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergibt ein Odds Ratio von 0,58, welches statistisch signifikant ($p=0,022$) zugunsten von DTG ist.



DTG besser

EFV besser

Heterogenität: I² Quadrat = 23,0%

DTG besser

EFV besser

Heterogenität: I² Quadrat = 39,0%

Abbildung 4-24: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.32 Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-193: Operationalisierung von „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Psychiatrische Erkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Psychiatrische Erkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.

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 4-194: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten.

Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-195: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95 %-KI] p-Wert
	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	10 (19,6)	19 (38,0)	0,40 [0,16-0,98] 0,044
ING114467 (SINGLE)	414	419	144 (34,8)	178 (42,5)	0,72 [0,55-0,96] 0,023

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich,

KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Psychiatrischen Störungen bis Woche 96 ist unter DTG deutlich geringer als unter EFV (19,6% vs. 38,0% bzw. 34,8% vs. 42,5%). Dieser Unterschied ist in beiden Studien statistisch signifikant (p=0,044 bzw. p=0,023).

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer nur geringe Heterogenität vor ($I^2=35,3\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-196: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV
	[95%-KI]
	p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 35,3\%$	
Modell mit festen Effekten	0,69 [0,52-0,90] 0,006
Modell mit zufälligen Effekten	0,63 [0,38-1,03] 0,065

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergibt ein Odds Ratio von 0,63, welches die statistische Signifikanz knapp verfehlt. Der Effektschätzer im Modell mit festen Effekten hingegen ist statistisch signifikant ($p=0,006$).

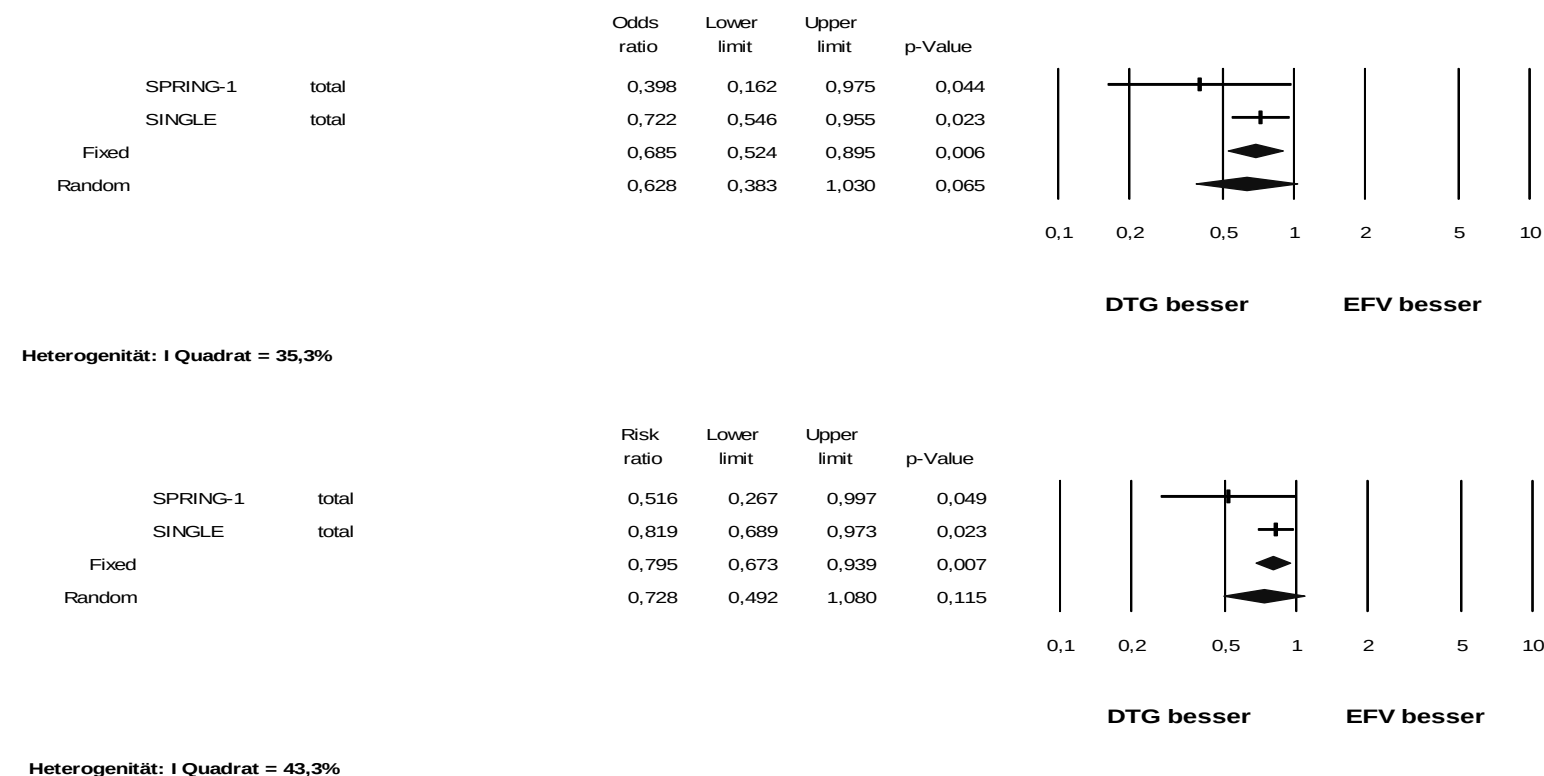


Abbildung 4-25: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.33 Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-197: Operationalisierung von „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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 4-198: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-199: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	9 (17,6)	10 (20,0)	0,86 [0,32-2,33] 0,762
ING114467 (SINGLE)	414	419	84 (20,3)	82 (19,6)	1,05 [0,75-1,47] 0,795
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	51 (14,3)	72 (19,9)	0,67 [0,45-0,995] 0,047

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48 ist vergleichbar für die beiden Studienarme mit DTG bzw. EFV (17,6% vs. 20,0% bzw. 20,3% vs. 19,6%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten in SAILING mit Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48 ist etwas niedriger unter DTG als unter RAL (14,3% vs. 19,9%). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,047$).

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-200: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV
	[95%-KI]
	p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,03 [0,74-1,41] 0,882
Modell mit zufälligen Effekten	1,03 [0,74-1,41] 0,882

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 1,03. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,882$).

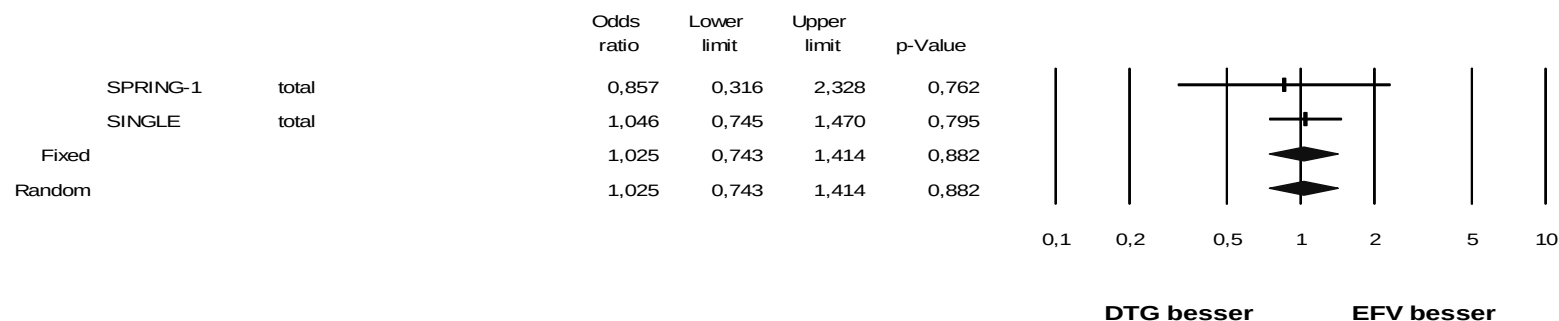
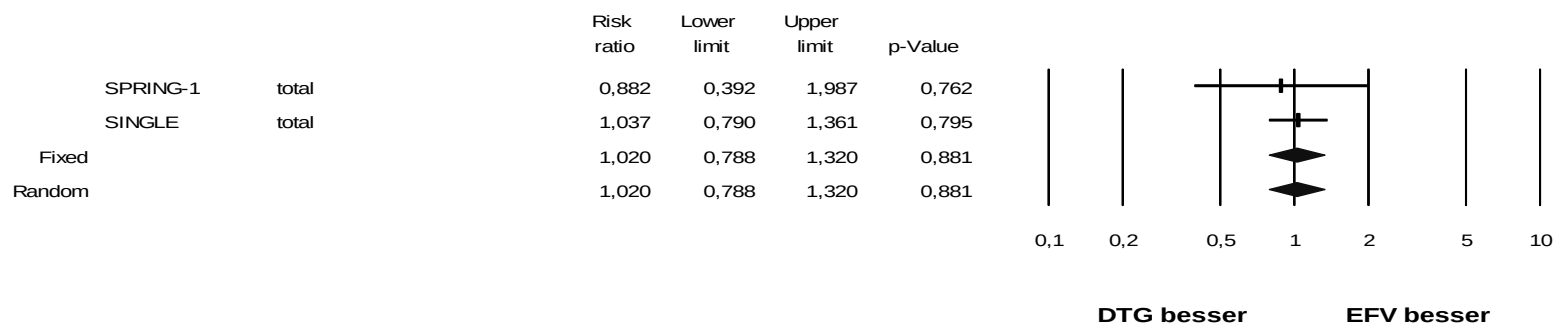
Heterogenität: I² Quadrat = 0%Heterogenität: I² Quadrat = 0%

Abbildung 4-26: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.34 Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-201: Operationalisierung von „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.

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 4-202: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten.

Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-203: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	13 (25,5)	12 (24,0)	1,08 [0,44-2,68] 0,862
ING114467 (SINGLE)	414	419	109 (26,3)	93 (22,2)	1,16 [0,84-1,60] 0,361

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96 ist leicht höher unter DTG als unter EFV (25,5% vs. 24,0% bzw. 26,3% vs. 22,2%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

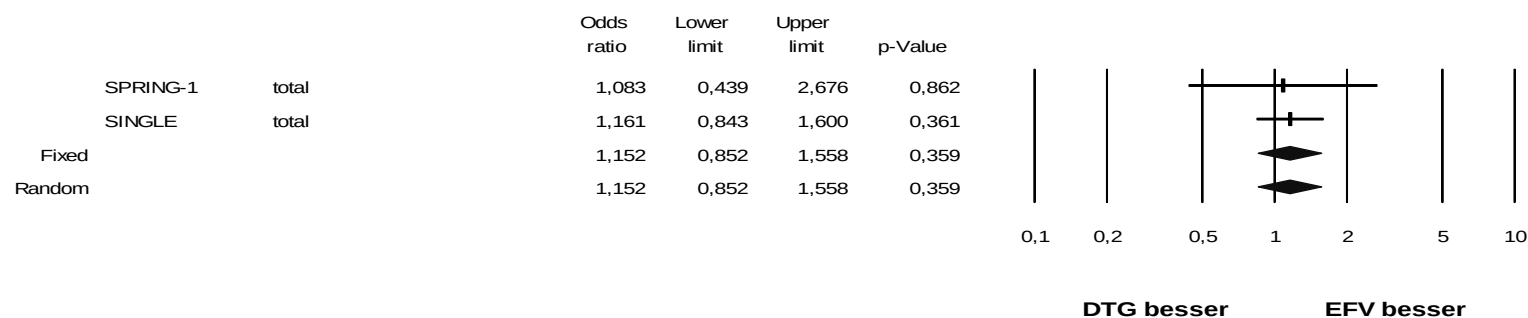
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-204: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

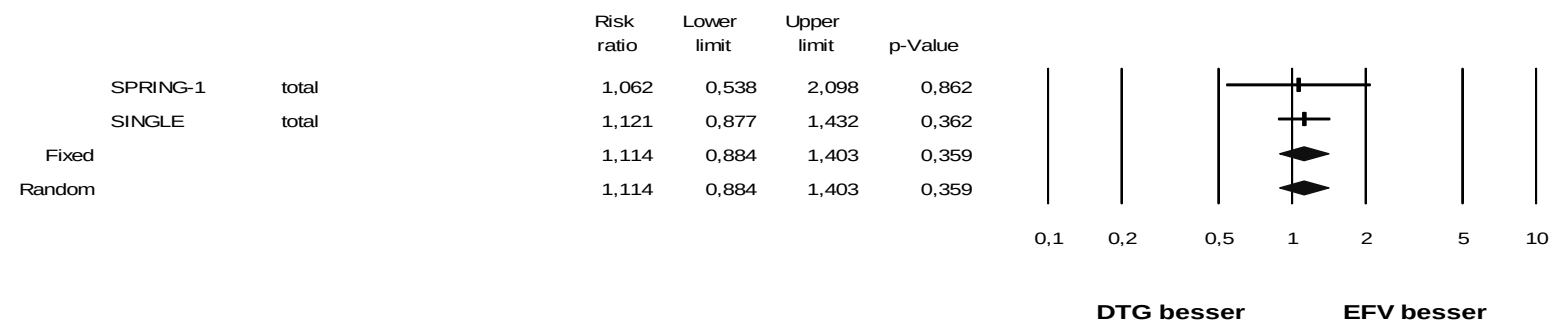
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV
	[95%-KI]
	p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,15 [0,85-1,56] 0,359
Modell mit zufälligen Effekten	1,15 [0,85-1,56] 0,359

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 1,15 zugunsten von EFV. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,359$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-27: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.35 Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-205: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Herzerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Herzerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Herzerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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 4-206: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-207: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert DTG vs. EFV
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	1 (2,0)	1 (2,0)	1,98 [0,06-16,11] 0,989
ING114467 (SINGLE)	414	419	9 (2,2)	6 (1,4)	1,53 [0,54-4,34] 0,424
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	357	362	8 (2,2)	13 (3,1)	0,62 [0,25-1,50] 0,287

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit kardiovaskulären Störungen bis Woche 48 ist insgesamt niedrig und vergleichbar für die beiden Studienarme mit DTG bzw. EFV (2,0% vs. 2,0% bzw. 2,2% vs. 1,4%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten in SAILING mit kardiovaskulären Störungen bis Woche 48 ist etwas niedriger unter DTG als unter RAL (2,2% vs. 3,1%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

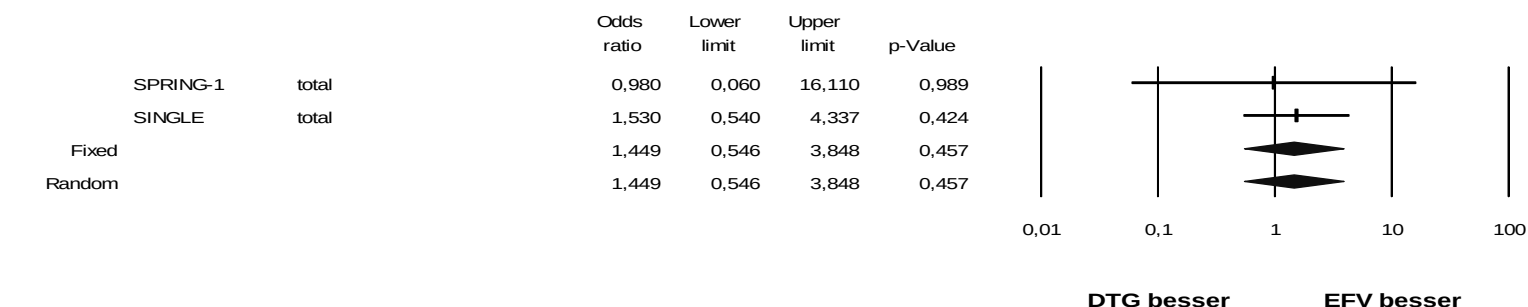
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-208: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

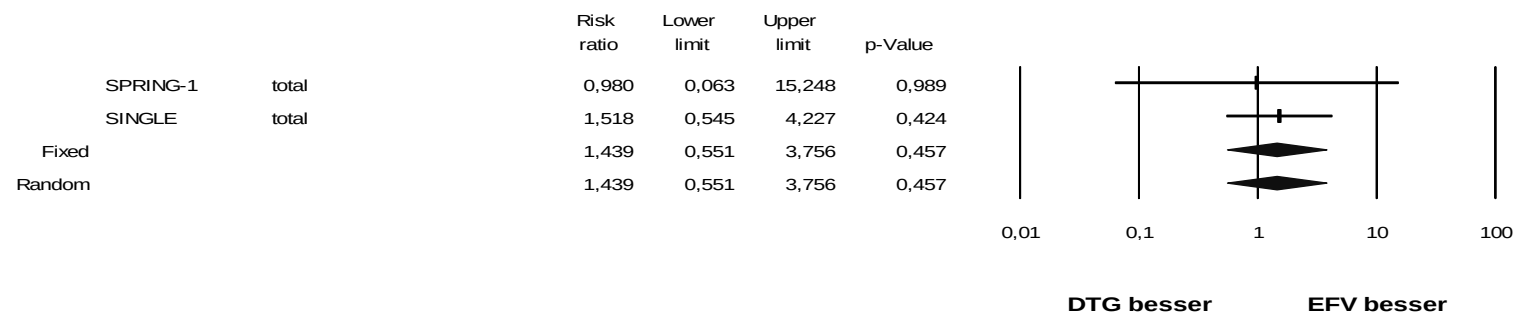
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV
	[95%-KI]
	p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,45 [0,55-3,85] 0,457
Modell mit zufälligen Effekten	1,45 [0,55-3,85] 0,457

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 1,45 zugunsten von EFV. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,457$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-28: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.36 Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-209: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Herzerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Herzerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.

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 4-210: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten.

Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-211: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	2 (3,9)	1 (2,0)	2,00 [0,18-22,78] 0,577
ING114467 (SINGLE)	414	419	11 (2,7)	8 (1,9)	1,40 [0,56-3,52] 0,472

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit kardiovaskulären Störungen bis Woche 96 ist insgesamt niedrig und vergleichbar für die beiden Studienarme mit DTG bzw. EFV (3,9% vs. 2,0% bzw. 2,7% vs. 1,9%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-212: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV
	[95%-KI]
	p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,47 [0,62-3,47] 0,384
Modell mit zufälligen Effekten	1,47 [0,62-3,47] 0,384

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 1,47 zugunsten von EFV. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,384$).

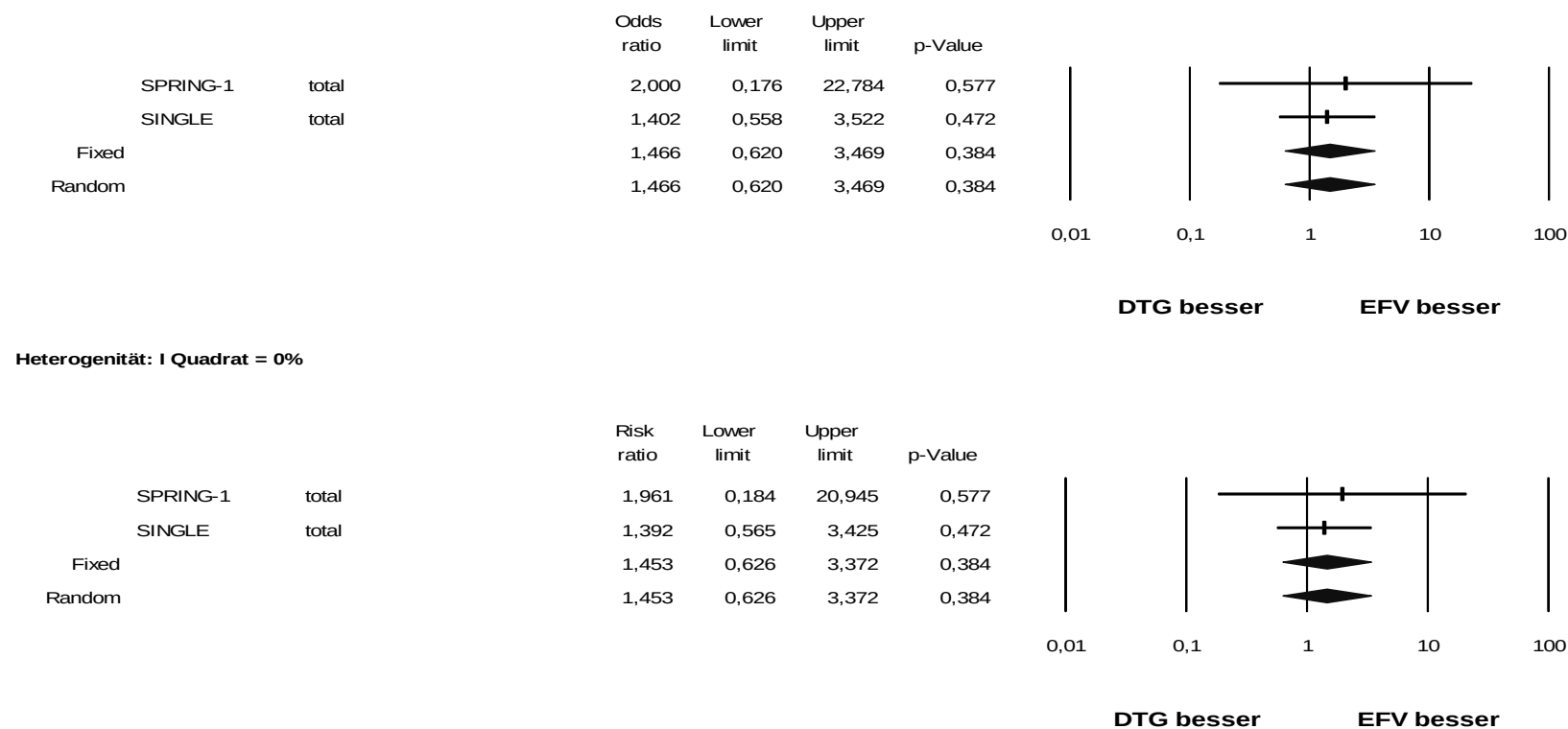


Abbildung 4-29: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.37 Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-213: Operationalisierung von „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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 4-214: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-215: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	2 (3,9)	1 (2,0)	2,00 [0,18-22,78] 0,577
ING114467 (SINGLE)	414	419	22 (5,3)	37 (8,8)	0,58 [0,34-1,0004] 0,0502
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	18 (5,0)	14 (3,9)	1,32 [0,65-2,70] 0,446

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 ist in SPRING-1 vergleichbar für die beiden Studienarme mit DTG bzw. EFV (3,9% vs. 2,0%). In SINGLE ist die Rate unter DTG etwas niedriger als unter EFV (5,3% vs. 8,8%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten in SAILING mit Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 ist leicht erhöht unter DTG im Vergleich zum RAL-Arm (5,0% vs. 3,9%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer keine Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-216: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV
	[95%-KI]
	p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,52 [0,36-1,05] 0,074
Modell mit zufälligen Effekten	0,52 [0,36-1,05] 0,074

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,52 zugunsten von DTG. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,074$).

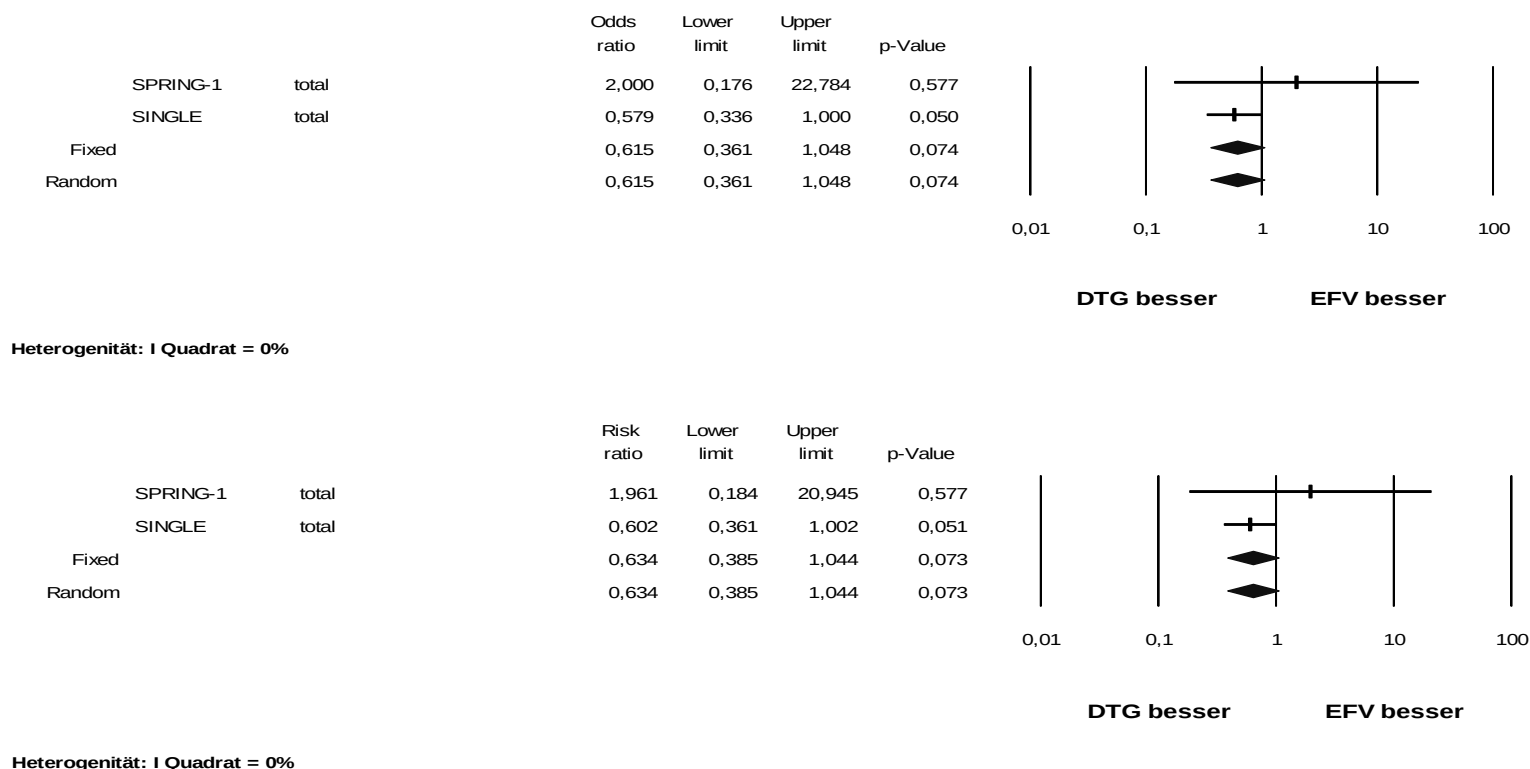


Abbildung 4-30: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.38 Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-217: Operationalisierung von „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.

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 4-218: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten.

Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-219: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	5 (9,8)	2 (4,0)	2,61 [0,48-14,12] 0,266
ING114467 (SINGLE)	414	419	40 (9,7)	42 (10,0)	0,96 [0,61-1,52] 0,861

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96 ist in SPRING-1 etwas höher unter DTG als unter EFV (9,8% vs. 4,0%). In SINGLE ist die Rate vergleichbar für beide Studienarme (9,7% vs. 10,0%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer nur geringe Heterogenität vor ($I^2=20,3\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

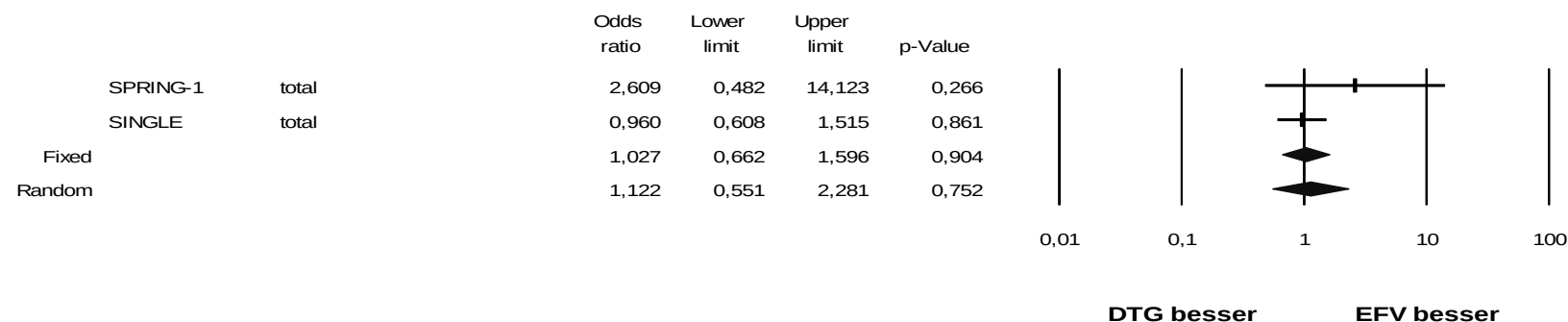
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-220: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

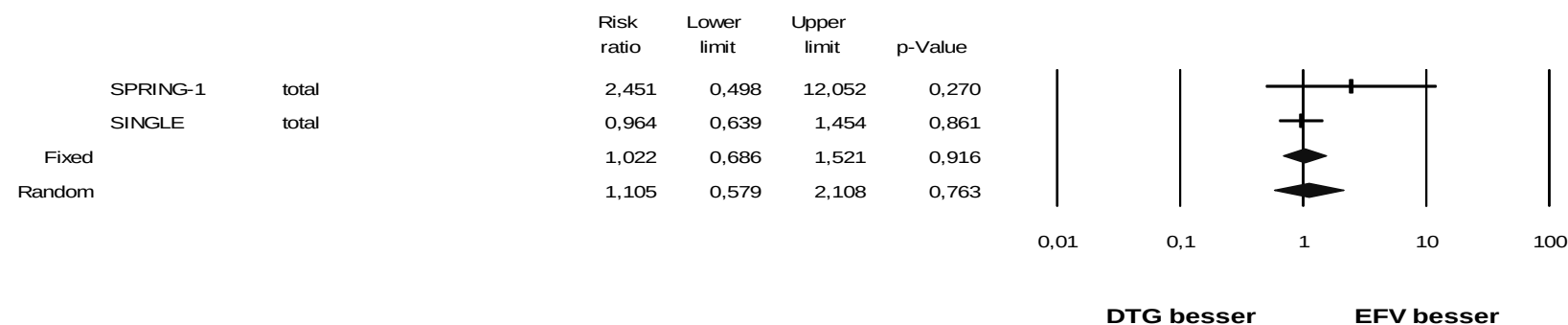
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV
	[95%-KI]
	p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 20,3\%$	
Modell mit festen Effekten	1,03 [0,66-1,60] 0,904
Modell mit zufälligen Effekten	1,12 [0,55-2,28] 0,752

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergibt ein Odds Ratio von 1,12 zugunsten von EFV. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,752$).



Heterogenität: I Quadrat = 20,3%



Heterogenität: I Quadrat = 19,1%

Abbildung 4-31: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.39 Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-221: Operationalisierung von „Neoplasmen bis Woche 48“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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 4-222: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neoplasmen bis Woche 48“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-223: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	2 (3,9)	0 (0,0)	5,10 [0,24-108,98] 0,297
ING114467 (SINGLE)	414	419	24 (5,8)	27 (6,4)	0,89 [0,51-1,58] 0,697

Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	15 (4,2)	14 (3,9)	1,09 [0,53-2,22] 0,820

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Neoplasmen bis Woche 48 ist in SPRING-1 etwas höher unter DTG als unter EFV (3,9% vs. 0%). In SAILING sind die Raten vergleichbar für die beiden Studienarme mit DTG bzw. EFV (4,2% vs. 3,9%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten in SAILING mit Neoplasmen bis Woche 48 ist vergleichbar für beide Studienarme (4,2% vs. 3,9%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer nur geringe Heterogenität vor ($I^2=16,8\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

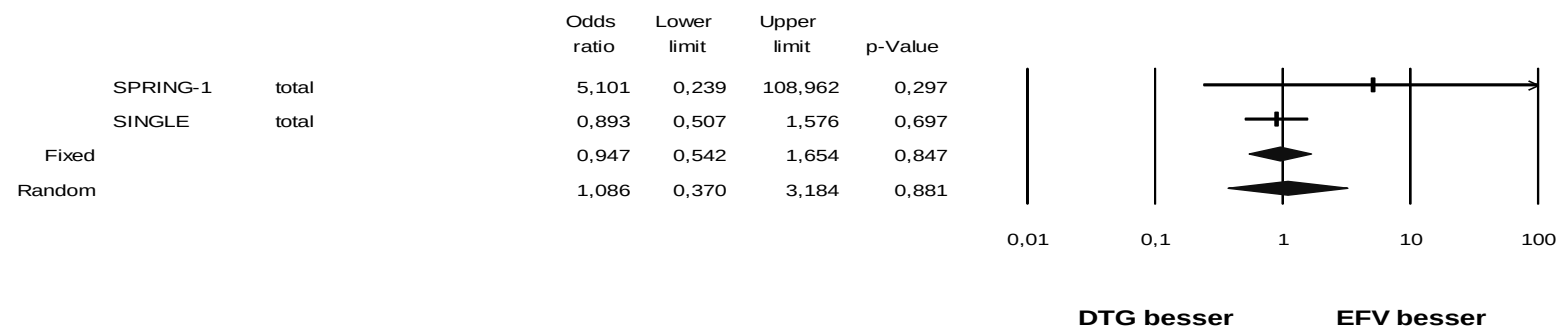
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-224: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

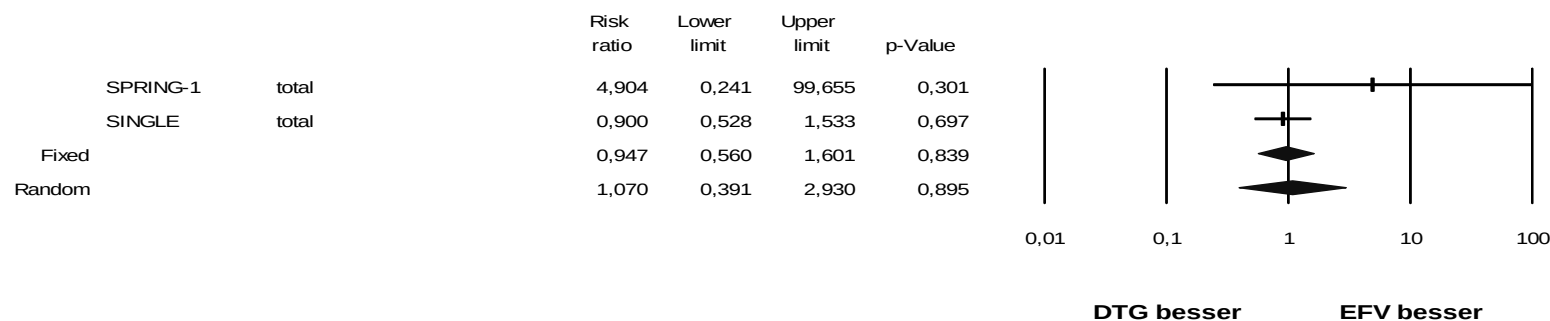
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV
	[95%-KI]
	p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 16,8\%$	
Modell mit festen Effekten	0,95 [0,54-1,65] 0,847
Modell mit zufälligen Effekten	1,09 [0,37-3,18] 0,881

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergibt ein Odds Ratio von 1,09. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,881$). Der Schätzer im Modell mit festen Effekten liegt bei 0,95 und ist ebenfalls nicht statistisch signifikant.



Heterogenität: I Quadrat = 16,8%



Heterogenität: I Quadrat = 15,3%

Abbildung 4-32: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.40 Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 96“ – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

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

Tabelle 4-225: Operationalisierung von „Neoplasmen bis Woche 96“ - Evidenztransfer

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.

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 4-226: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neoplasmen bis Woche 96“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein

erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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 4-227: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	2 (3,9)	0 (0,0)	5,10 [0,24-108,96] 0,297
ING114467 (SINGLE)	414	419	39 (9,4)	39 (9,3)	1,01 [0,64-1,62] 0,956

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SPRING-1 wurden zwischen Woche 48 und Woche 96 keine weiteren Neoplasmen gemeldet. Insgesamt liegt die Rate der Patienten mit Neoplasmen bis Woche 96 in SPRING-1 etwas höher unter DTG als unter EFV (3,9% vs. 0%). In SAILING sind die Raten vergleichbar für die beiden Studienarme mit DTG bzw. EFV (9,4% vs. 9,3%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

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.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer nur geringe Heterogenität vor ($I^2=4,4\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

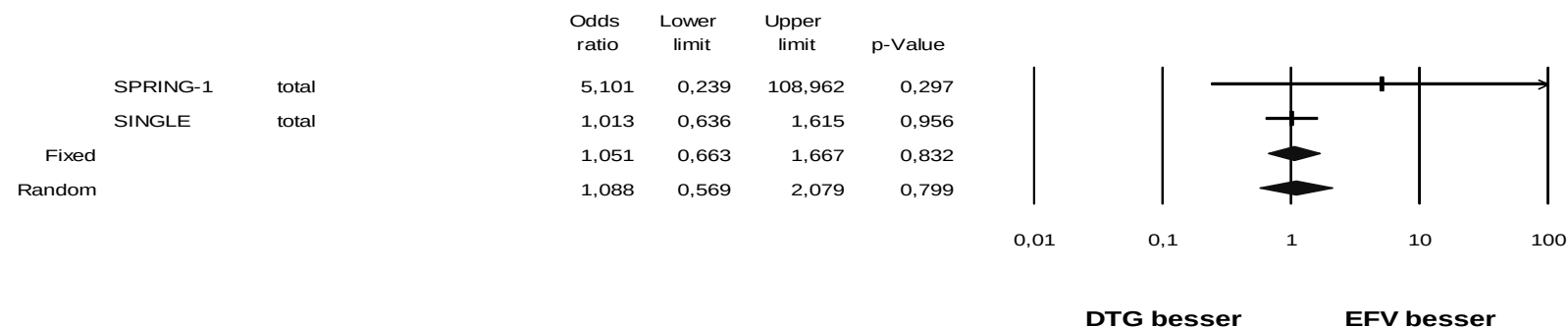
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-228: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer

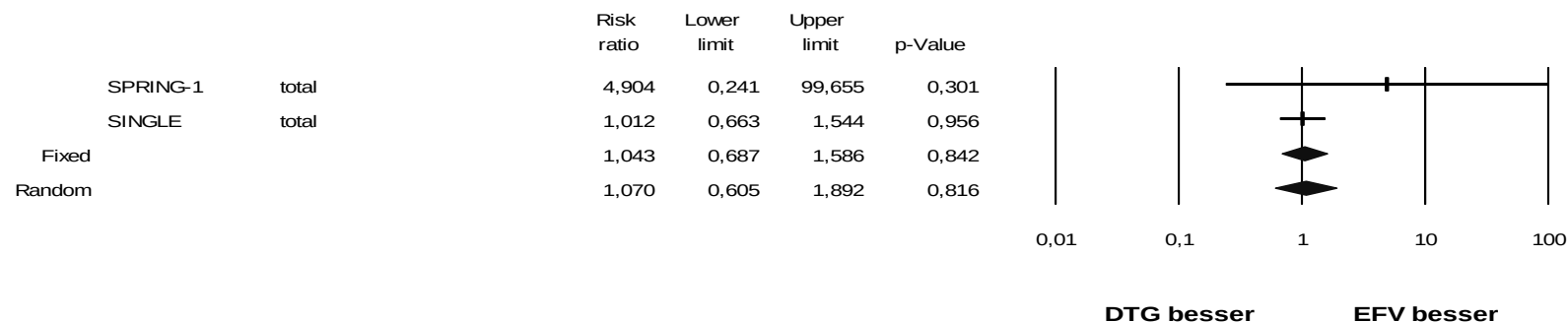
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV
	[95%-KI]
	p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 4,4\%$	
Modell mit festen Effekten	1,05 [0,66-1,67] 0,832
Modell mit zufälligen Effekten	1,09 [0,57-2,08] 0,799

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergibt ein Odds Ratio von 1,09 zugunsten von DTG. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,799$).



Heterogenität: I Quadrat = 4,4%



Heterogenität: I Quadrat = 3,3%

Abbildung 4-33: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus weitere Untersuchungen (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.1.41 Effektschätzer für dichotome Endpunkte (Relative Risiken und absolute Risikoreduktionen) – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

In folgender Tabelle sind als zusätzliche Effektschätzer für dichotome Endpunkte die Relativen Risiken und die absoluten Risikoreduktionen angegeben. Diese dienen (entsprechend der Vorgabe durch Anlage II der Verfahrensordnung) als Ergänzung zu den Odds Ratios, die im unter 4.3.2.3.2.3.1 angegeben sind.

Die zusätzlichen Effektschätzer werden jeweils für die Gesamtpopulation der Studien SPRING-1, SINGLE und SAILING angegeben.

Tabelle 4-229 (Anhang): Relatives Risiko und absolute Risikoreduktion für dichotome Endpunkte

	Relatives Risiko				Absolute Risikoreduktion			
Studie	Effekt- schätzer	95% Konfidenz- intervall		p-Wert	Effekt- schätzer	95% Konfidenz- intervall		p-Wert
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48								
SPRING-1	1,13	0,96	1,33	0,155	0,10	-0,04	0,24	0,147
SINGLE	1,09	1,03	1,16	0,004	0,07	0,02	0,12	0,004
SAILING	1,14	1,04	1,24	0,003	0,10	0,03	0,16	0,003
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96								
SPRING-1	1,23	1,00	1,50	0,046	0,16	0,01	0,32	0,037
SINGLE	1,10	1,02	1,20	0,020	0,07	0,01	0,13	0,019
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	3,04	0,12	74,32	0,496	0,00	0,00	0,01	0,476
SAILING	0,24	0,08	0,71	0,010	-0,04	-0,06	-0,01	0,004
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	3,04	0,12	74,32	0,496	0,00	0,00	0,01	0,476
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	0,09	0,01	1,66	0,106	-0,01	-0,02	0,00	0,040
SAILING	0,34	0,11	1,04	0,059	-0,02	-0,04	-0,0004	0,046
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,038	1,000
SINGLE	0,07	0,00	1,18	0,065	-0,02	-0,03	-0,004	0,012
Mortalität bis Woche 48								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	0,20	0,01	4,20	0,302	0,00	-0,01	0,00	0,247
SAILING	0,15	0,01	2,81	0,202	-0,01	-0,02	0,00	0,132
Mortalität bis Woche 96								
SPRING-1	2,94	0,12	70,56	0,506	0,02	-0,03	0,07	0,468
SINGLE	0,20	0,01	4,20	0,302	0,00	-0,01	0,00	0,247
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48								
SPRING-1	0,98	0,84	1,14	0,796	-0,02	-0,15	0,11	0,796
SINGLE	0,97	0,92	1,01	0,108	-0,03	-0,07	0,01	0,107
SAILING	0,99	0,92	1,07	0,851	-0,01	-0,07	0,05	0,851

	Relatives Risiko				Absolute Risikoreduktion			
Studie	Effekt-schätzer	95% Konfidenz-intervall	p-Wert		Effekt-schätzer	95% Konfidenz-intervall	p-Wert	
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96								
SPRING-1	0,98	0,87	1,11	0,750	-0,02	-0,13	0,09	0,750
SINGLE	0,97	0,93	1,00	0,081	-0,03	-0,07	0,00	0,079
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)								
SPRING-1	0,98	0,26	3,71	0,977	0,00	-0,11	0,10	0,977
SINGLE	1,10	0,71	1,72	0,671	0,01	-0,03	0,05	0,671
SAILING	0,80	0,52	1,23	0,302	-0,02	-0,07	0,02	0,300
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)								
SPRING-1	0,98	0,37	2,59	0,968	0,00	-0,14	0,13	0,968
SINGLE	0,89	0,61	1,30	0,552	-0,01	-0,06	0,03	0,551
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten								
SPRING-1	0,25	0,03	2,12	0,201	-0,06	-0,14	0,02	0,160
SINGLE	0,24	0,12	0,47	0,000	-0,08	-0,11	-0,04	0,000
SAILING	0,55	0,22	1,35	0,191	-0,02	-0,04	0,01	0,182
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten								
SPRING-1	0,39	0,08	1,93	0,249	-0,06	-0,16	0,04	0,228
SINGLE	0,27	0,15	0,48	0,000	-0,09	-0,13	-0,05	0,000
Gastrointestinale Störungen bis Woche 48								
SPRING-1	0,88	0,52	1,48	0,625	-0,05	-0,23	0,14	0,624
SINGLE	0,99	0,85	1,16	0,899	0,00	-0,07	0,06	0,899
SAILING	1,10	0,90	1,33	0,359	0,03	-0,04	0,10	0,359
Gastrointestinale Störungen bis Woche 96								
SPRING-1	0,89	0,55	1,44	0,626	-0,05	-0,24	0,14	0,626
SINGLE	1,01	0,88	1,17	0,868	0,01	-0,06	0,07	0,868
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	0,40	0,08	2,07	0,278	-0,01	-0,02	0,01	0,260
SAILING	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,01	0,01	1,000
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	0,40	0,08	2,07	0,278	-0,01	-0,02	0,01	0,260
Hautausschlag bis Woche 48								
SPRING-1	0,16	0,02	1,31	0,088	-0,10	-0,20	0,00	0,044
SINGLE	0,30	0,19	0,48	0,000	-0,12	-0,16	-0,07	0,000

	Relatives Risiko				Absolute Risikoreduktion			
Studie	Effekt-schätzer	95% Konfidenz-intervall		p-Wert	Effekt-schätzer	95% Konfidenz-intervall		p-Wert
SAILING	0,85	0,49	1,49	0,575	-0,01	-0,05	0,03	0,575
Hautausschlag bis Woche 96								
SPRING-1	0,25	0,05	1,10	0,066	-0,12	-0,24	-0,01	0,039
SINGLE	0,40	0,26	0,60	0,000	-0,11	-0,15	-0,06	0,000
Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48								
SPRING-1	0,33	0,04	3,04	0,325	-0,04	-0,12	0,04	0,298
SINGLE	0,34	0,12	0,92	0,034	-0,02	-0,04	0,00	0,024
SAILING	1,75	0,85	3,63	0,131	0,02	-0,01	0,05	0,126
Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96								
SPRING-1	0,39	0,08	1,93	0,249	-0,06	-0,16	0,04	0,228
SINGLE	0,42	0,17	0,99	0,049	-0,02	-0,05	0,00	0,040
Renale Störungen bis Woche 48								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	1,69	0,41	7,01	0,472	0,00	-0,01	0,02	0,467
SAILING	0,63	0,29	1,38	0,250	-0,02	-0,04	0,01	0,244
Renale Störungen bis Woche 96								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	1,21	0,37	3,95	0,747	0,00	-0,01	0,02	0,746
Torsade de Pointes bis Woche 48								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	1,16	0,42	3,16	0,777	0,00	-0,02	0,02	0,776
SAILING	0,34	0,04	3,23	0,347	-0,01	-0,02	0,01	0,321
Torsade de Pointes bis Woche 96								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	0,51	0,15	1,67	0,263	-0,01	-0,03	0,01	0,252
ZNS Störungen bis Woche 48								
SPRING-1	0,59	0,32	1,07	0,083	-0,16	-0,34	0,01	0,071
SINGLE	0,53	0,44	0,64	0,000	-0,24	-0,30	-0,17	0,000
SAILING	0,81	0,59	1,12	0,203	-0,04	-0,09	0,02	0,200
ZNS Störungen bis Woche 96								
SPRING-1	0,61	0,34	1,07	0,087	-0,17	-0,35	0,02	0,075
SINGLE	0,54	0,46	0,65	0,000	-0,24	-0,31	-0,18	0,000
Psychiatrische Störungen bis Woche 48								
SPRING-1	0,42	0,18	1,01	0,052	-0,16	-0,32	-0,01	0,037

	Relatives Risiko				Absolute Risikoreduktion			
Studie	Effekt-schätzer	95% Konfidenz-intervall		p-Wert	Effekt-schätzer	95% Konfidenz-intervall		p-Wert
SINGLE	0,75	0,62	0,91	0,003	-0,10	-0,16	-0,03	0,003
SAILING	1,27	0,82	1,97	0,292	0,02	-0,02	0,07	0,291
Psychiatrische Störungen bis Woche 96								
SPRING-1	0,52	0,27	1,00	0,049	-0,18	-0,36	-0,01	0,037
SINGLE	0,82	0,69	0,97	0,023	-0,08	-0,14	-0,01	0,022
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48								
SPRING-1	0,88	0,39	1,99	0,762	-0,02	-0,18	0,13	0,762
SINGLE	1,04	0,79	1,36	0,795	0,01	-0,05	0,06	0,795
SAILING	0,72	0,52	1,00	0,048	-0,06	-0,11	0,00	0,045
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96								
SPRING-1	1,06	0,54	2,10	0,862	0,01	-0,15	0,18	0,862
SINGLE	1,12	0,88	1,43	0,362	0,03	-0,03	0,08	0,361
Störungen des Muskel-Skelett-Systems (CPK Toxizität Grad 3 oder 4) bis Woche 48								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	0,59	0,28	1,22	0,151	-0,02	-0,04	0,01	0,145
SAILING	1,77	0,52	6,01	0,357	0,01	-0,01	0,03	0,351
Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48								
SPRING-1	0,98	0,06	15,25	0,989	0,00	-0,05	0,05	0,989
SINGLE	1,52	0,55	4,23	0,424	0,01	-0,01	0,03	0,421
SAILING	0,62	0,26	1,49	0,287	-0,01	-0,04	0,01	0,281
Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96								
SPRING-1	1,96	0,18	20,94	0,577	0,02	-0,05	0,09	0,568
SINGLE	1,39	0,57	3,42	0,472	0,01	-0,01	0,03	0,470
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48								
SPRING-1	1,96	0,18	20,94	0,577	0,02	-0,05	0,09	0,568
SINGLE	0,60	0,36	1,00	0,051	-0,04	-0,07	0,00	0,047
SAILING	1,30	0,66	2,58	0,447	0,01	-0,02	0,04	0,445
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96								
SPRING-1	2,45	0,50	12,05	0,270	0,06	-0,04	0,16	0,246
SINGLE	0,96	0,64	1,45	0,861	0,00	-0,04	0,04	0,861
Neoplasmen bis Woche 48								
SPRING-1	4,90	0,24	99,66	0,301	0,04	-0,02	0,10	0,231
SINGLE	0,90	0,53	1,53	0,697	-0,01	-0,04	0,03	0,697
SAILING	1,09	0,53	2,22	0,820	0,00	-0,03	0,03	0,820

	Relatives Risiko				Absolute Risikoreduktion			
Studie	Effekt-schätzer	95% Konfidenz-intervall		p-Wert	Effekt-schätzer	95% Konfidenz-intervall		p-Wert
Neoplasmen bis Woche 96								
SPRING-1	4,90	0,24	99,66	0,301	0,04	-0,02	0,10	0,231
SINGLE	1,01	0,66	1,54	0,956	0,00	-0,04	0,04	0,956

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

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

Als Basis für den Evidenztransfer wurden hier die Ergebnisse aus den entsprechenden Abschnitten von Modul 4 des Nutzendossiers für Dolutegravir bei Patienten ab ≥ 12 Jahren übernommen (³⁹ViiV, 2014).

Folgende Subgruppen werden in diesem und den folgenden Abschnitten pro Endpunkt analysiert und dargestellt:

- Alter (< vs. ≥ 36 Jahre [nicht-vorbehandelte Patienten] bzw. < vs. ≥ 50 Jahre [vorbehandelte Patienten])
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnizität (Weiße vs. Nicht-Weiße)
- Baseline-Viruslast ($\leq$ vs. > 100.000 Kopien/ml [nicht-vorbehandelte Patienten] bzw. $\leq$ vs. > 50.000 Kopien/ml [vorbehandelte Patienten])

Die Subgruppenanalysen wurden post-hoc (sofern nicht bereits im Studienbericht enthalten) für dieses Nutzendossier berechnet. In diesem Kapitel werden die Subgruppenanalysen für alle in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Endpunkte dargestellt. Die Original-Tabellen der Subgruppenanalysen sind darüber hinaus in Modul 5 abgelegt (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013).

Die Schwellenwerte für Subgruppen, die anhand eines stetigen Merkmals, d. h. Alter oder Viruslast, gebildet wurden, wurden a priori in den Studienprotokollen festgelegt. Vor allem die Trennpunkte bzgl. Viruslast bilden die in dieser Indikation üblichen Subgruppenkategorien für nicht-vorbehandelte bzw. vorbehandelte Patienten ab.

Meta-Analysen wurden für die beiden Studien (SPRING-1 und SINGLE) der nicht-vorbehandelten Patienten durchgeführt, sofern der Interaktions-p-Wert für die SINGLE-Studie $< 0,20$ ist (da der Anteil der Patienten in SPRING-1 lediglich 12% der Gesamtpatientenzahl beider Studien beträgt).

4.3.2.3.2.3.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ – Evidenztransfer

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.2.3.2.3.1.1.

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

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

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

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-230: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	19 (83)	15 (94)	0,32 [0,03-3,14] 0,326	0,153
	≥36 Jahre	28	34	24 (86)	25 (74)	2,16 [0,59-7,96] 0,247	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	175 (87)	171 (80)	1,67 [0,99-2,81] 0,056	0,823
	≥36 Jahre	212	204	189 (89)	167 (82)	1,82 [1,04-3,19] 0,036	

Vorbehandelte Patienten							Interaktions- Test p-Wert
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	<50 Jahre	269	277	196 (73)	172 (62)	1,64 [1,14-2,35] 0,008	0,066
	≥50 Jahre	85	84	55 (65)	58 (69)	0,82 [0,43-1,56] 0,549	

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation. Zusammenfassend gibt es damit keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt für die Gruppe der <50-Jährigen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, für die Gruppe der ≥50-Jährigen ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-231: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	37 (82)	34 (77)	1,36 [0,48-3,85] 0,562	-
	weiblich	6	6	6 (100)	6 (100)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	307 (88)	291 (82)	1,71 [1,12-2,62] 0,013	0,804
	weiblich	67	63	57 (85)	47 (75)	1,94 [0,81-4,68] 0,140	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	männlich	247	238	172 (70)	156 (66)	1,21 [0,82-1,76] 0,336	0,206
	weiblich	107	123	79 (74)	74 (60)	1,87 [1,07-3,28] 0,029	

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-232: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	32 (84)	35 (81)	1,22 [0,38-3,90] 0,738	0,645
	Nicht-Weißer	13	7	11 (85)	5 (71)	2,20[0,24-20,40] 0,488	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	255 (90)	238 (84)	1,74 [1,06-2,85] 0,029	0,948
	Nicht-Weißer	130	133	109 (84)	99 (74)	1,78 [0,97-3,28] 0,063	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	Weißer	178	175	133 (75)	125 (71)	1,18 [0,74-1,89] 0,486	0,375
	Nicht-Weißer	175	185	118 (67)	105 (57)	1,58 [1,03-2,42] 0,038	

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-233: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions - Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	36 (92)	31 (79)	3,10 [1,76-12,70] 0,116	0,058
	>100.000	12	11	7 (58)	9 (82)	0,31 [0,05-2,11] 0,232	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	253 (90)	238 (83)	1,97 [1,19-3,25] 0,008	0,493
	>100.000	134	131	111 (83)	100 (76)	1,50 [0,82-2,74] 0,191	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions - Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	≤50.000	249	254	186 (75)	180 (43)	1,21 [0,82-1,80] 0,335	0,219
	>50.000	105	107	65 (62)	50 (47)	1,85 [1,07-3,20] 0,027	

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Meta-Analysen

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.2.3.2.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-234: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	21 (91)	12 (75)	3,50 [0,56-22,03] 0,182	0,769
	≥36 Jahre	28	34	24 (86)	24 (71)	2,50 [0,69-9,08] 0,164	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	151 (75)	150 (70)	1,28 [0,83-1,97] 0,257	0,452
	≥36 Jahre	212	204	168 (79)	143 (70)	1,63 [1,04-2,55] 0,033	

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-235: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	39 (87)	31 (70)	2,73 [0,93-8,00] 0,068	0,950
	weiblich	6	6	6 (100)	5 (83)	3,55 [0,12-105,82] 0,465	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	271 (78)	259 (73)	1,34 [0,95-1,89] 0,101	0,243
	weiblich	67	63	48 (72)	34 (54)	2,16 [1,04-4,46] 0,038	

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-236: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weiß	38	43	35 (92)	32 (74)	4,01 [1,03-15,68] 0,046	0,700
	Nicht-Weiß	13	7	10 (77)	4 (57)	2,50 [0,35-18,04] 0,364	
ING114467 (SINGLE)	Weiß	284	285	214 (75)	211 (74)	1,07 [0,74-1,57] 0,718	0,007
	Nicht-Weiß	130	133	105 (81)	81 (61)	2,70 [1,54-4,71] <0,001	

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant. Der Effekt bei den Nicht-Weißen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den Weißen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-237: Ergebnisse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	35 (90)	27 (69)	3,89 [1,13-13,41] 0,032	0,324
	>100.000	12	11	7 (58)	9 (82)	1,11 [0,13-9,61] 0,924	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	230 (82)	202 (70)	1,96 [1,32-2,91] <0,001	0,015
	>100.000	134	131	89 (66)	91 (69)	0,87 [0,52-1,46] 0,595	

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant. Der Effekt bei der Gruppe mit ≤100.000 Kopien/ml ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei der Gruppe mit >100.000 Kopien/ml liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Ethnizität und Baseline Viruslast:

Für die Gruppe der Weißen ergibt sich durch die Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Effektschätzer (bei mäßiger Heterogenität). Für die Gruppe der Nicht-Weißen zeigt sich (bei einem I^2 von 0%) ein statistisch signifikanter Effekt (OR=2,68) zugunsten von DTG.

Tabelle 4-238: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Ethnizität: Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 70,0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,18 [0,82-1,70] 0,378
Modell mit zufälligen Effekten	1,75 [0,50-6,11] 0,380
Ethnizität: Nicht-Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	2,68 [1,57-4,59] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	2,68 [1,57-4,59] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Für die Gruppe mit einer Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml liegt in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (OR=2,13) zugunsten von DTG vor (bei geringer Heterogenität). Für die Gruppe mit einer Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Tabelle 4-239: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Baseline Viruslast - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Baseline Viruslast ≤ 100.000	
Heterogenität: $I^2 = 6,5\%$	
Modell mit festen Effekten	2,09 [1,43-3,05] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	2,13 [1,37-3,29] <0,001
Baseline Viruslast > 100.000	
Heterogenität: $I^2 = 3,1\%$	
Modell mit festen Effekten	0,81 [0,49-1,34] 0,410
Modell mit zufälligen Effekten	0,80 [0,46-1,39] 0,426

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

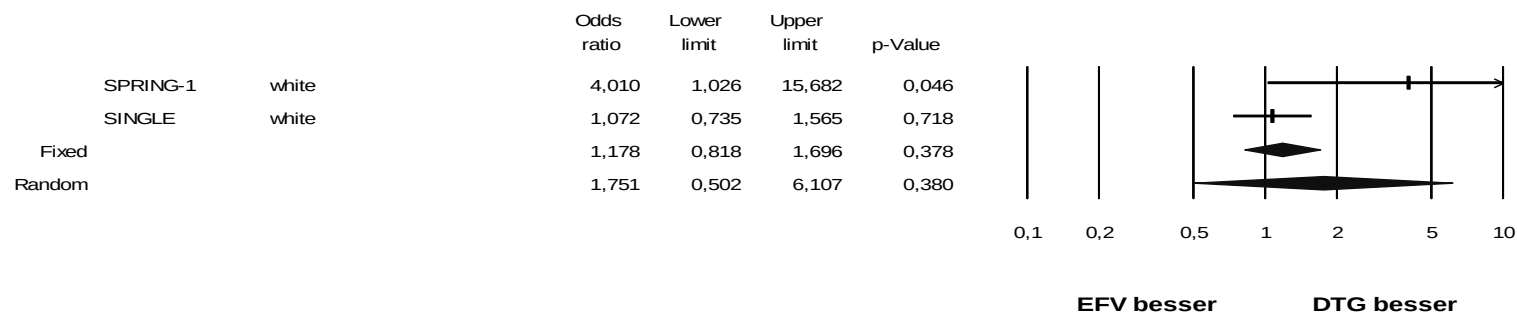
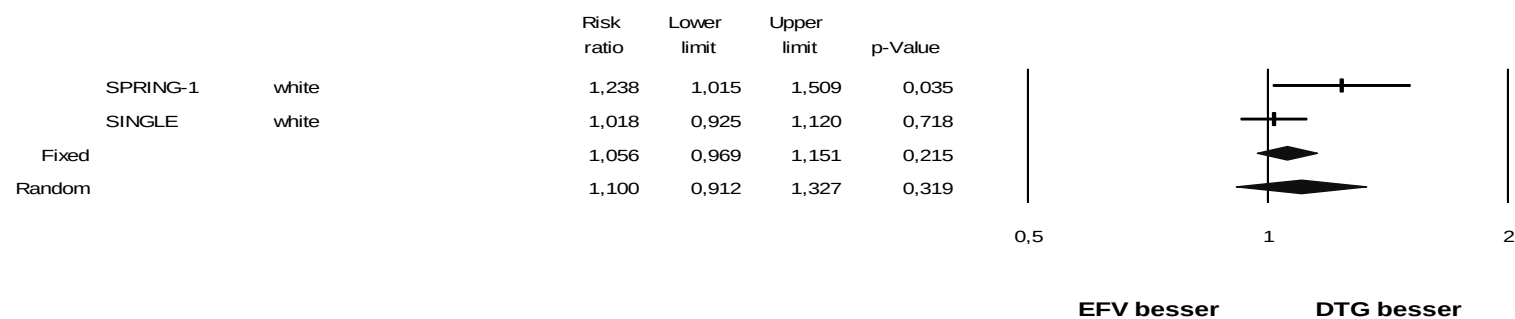
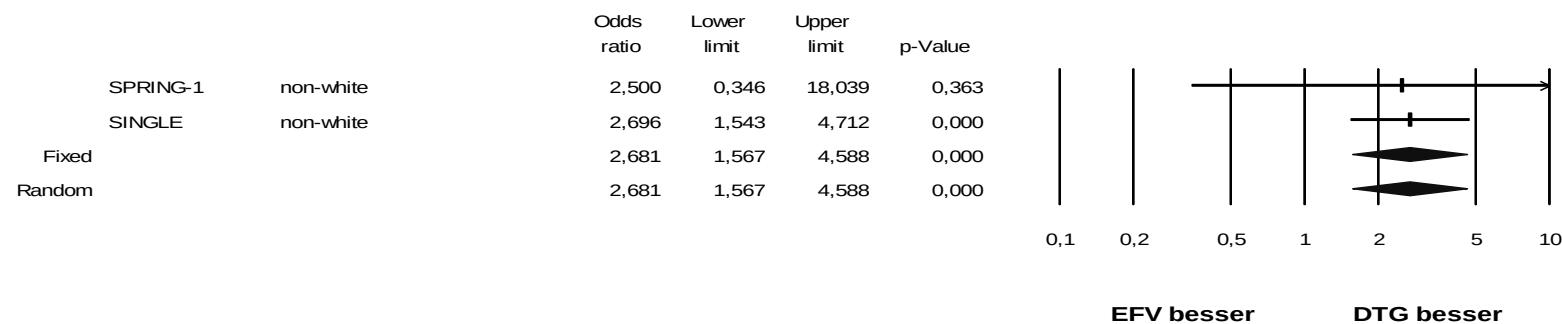
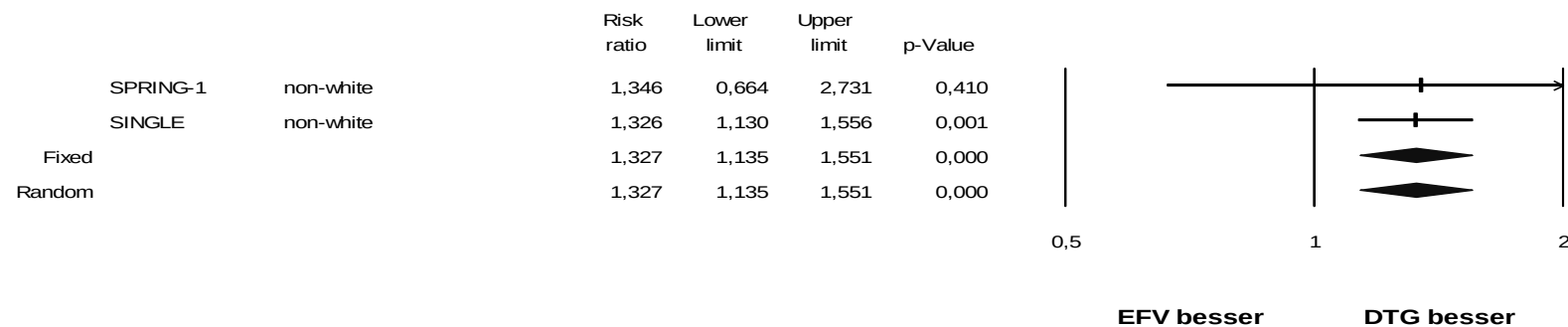
Heterogenität: I² Quadrat = 70,0%Heterogenität: I² Quadrat = 67,0%

Abbildung 4-34: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

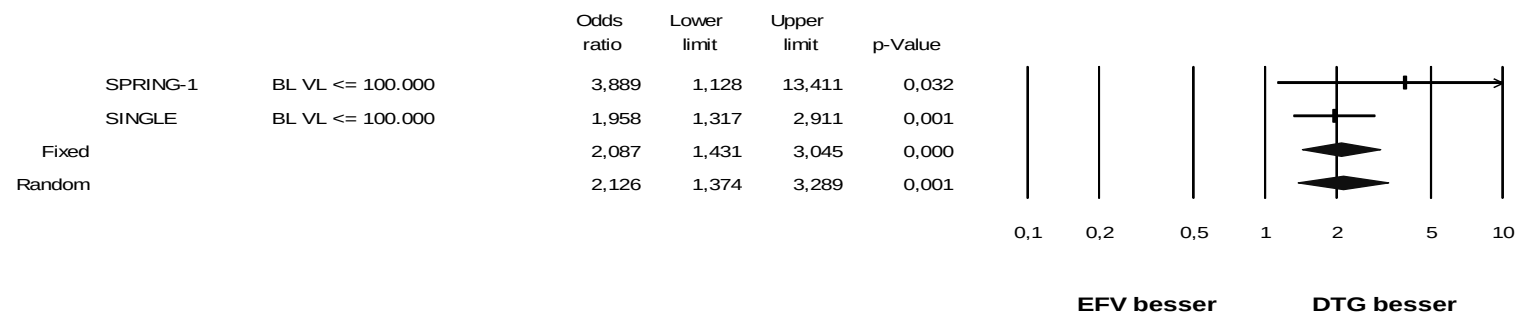


Heterogenität: I Quadrat = 0%

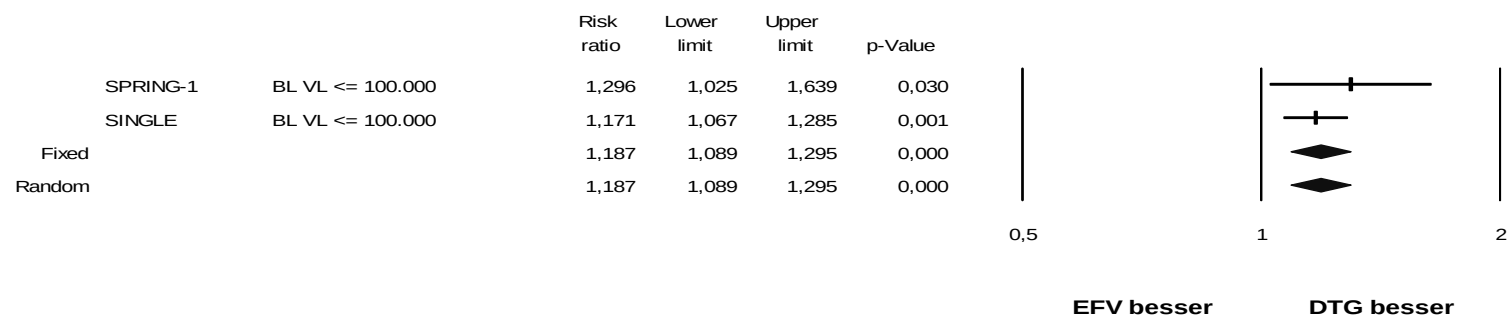


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-35: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

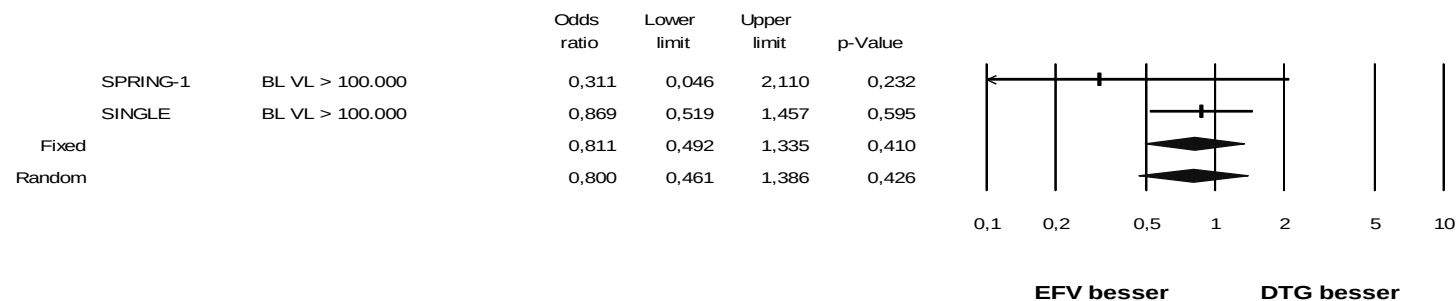


Heterogenität: I Quadrat = 6,5%

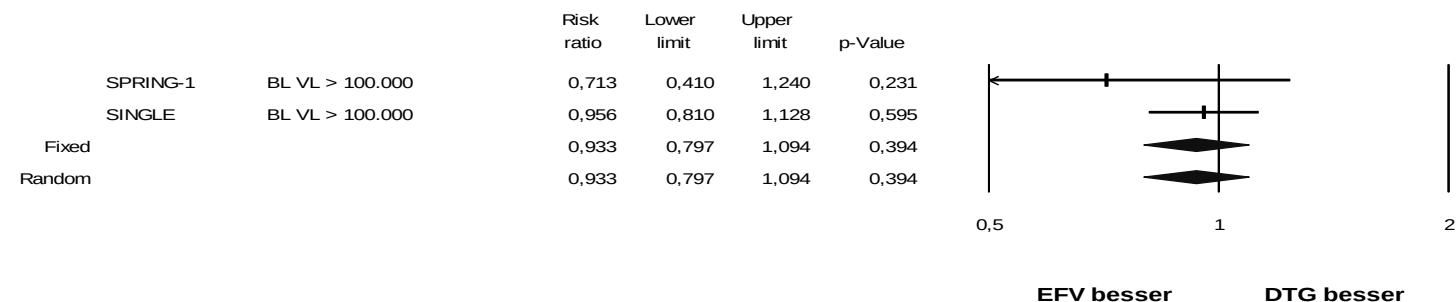


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-36: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast ≤100.000; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 3,1%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-37: Meta-Analyse für „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast >100.000; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-240: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	21 (91)	14 (88)	1,50 [0,19-11,93] 0,701	0,486
	≥36 Jahre	28	34	23 (82)	30 (88)	0,61 [0,15-2,54] 0,501	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	185 (92)	196 (91)	1,06 [0,53-2,09] 0,878	0,083
	≥36 Jahre	212	204	184 (87)	191 (94)	0,45 [0,23-0,89] 0,022	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	<50 Jahre	272	278	214 (79)	215 (77)	1,08 [0,72-1,62] 0,705	0,237
	≥50 Jahre	85	84	66 (78)	71 (85)	0,64 [0,29-1,39] 0,256	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt bei den ≥36-Jährigen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den <36-Jährigen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-241: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	40 (89)	39 (89)	1,03 [0,28-3,82] 0,970	0,543
	weiblich	6	6	4 (67)	5 (83)	0,40 [0,03-6,18] 0,512	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	310 (89)	336 (94)	0,50 [0,28-0,88] 0,016	0,030
	weiblich	67	63	59 (88)	51 (81)	1,74 [0,66-4,58] 0,265	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	190 (76)	181 (76)	1,01 [0,67-1,54] 0,947	0,785
	weiblich	108	124	90 (83)	105 (85)	0,91 [0,45-1,83] 0,780	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant. Der Effekt bei männlichen Patienten ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den Frauen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienenergebnisse aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-242: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	32 (84)	37 (86)	0,87 [0,25-2,95] 0,817	0,931
	Nicht-Weißer	13	7	12 (92)	7 (100)	0,56 [0,02-15,46] 0,729	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	258 (91)	262 (92)	0,87 [0,48-1,57] 0,650	0,166
	Nicht-Weißer	130	133	111 (85)	124 (93)	0,42 [0,18-0,98] 0,044	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	131 (72)	126 (72)	1,04 [0,66-1,65] 0,869	0,696
	Nicht-Weißer	175	185	148 (85)	159 (86)	0,90 [0,50-1,61] 0,713	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt bei den Nicht-Weißen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den Weißen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-243: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	32 (82)	35 (90)	0,52 [0,14-1,95] 0,335	0,928
	>100.000	12	11	12 (100)	9 (82)	6,58[0,28-153,74] 0,241	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	252 (90)	266 (92)	0,74 [0,42-1,34] 0,322	0,601
	>100.000	134	131	117 (87)	121 (92)	0,57 [0,25-1,29] 0,178	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	≤50.000	250	255	204 (82)	209 (82)	0,98 [0,62-1,53] 0,916	0,955
	>50.000	107	107	76 (71)	77 (72)	0,96 [0,53-1,73] 0,880	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Alter, Geschlecht und Ethnizität:

Für die Gruppe der <36-Jährigen ergibt sich durch die Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Effektschätzer (bei einem I^2 von 0%). Für die Gruppe der ≥ 36 -Jährigen zeigt sich (bei einem I^2 von 0%) ein statistisch signifikanter Effekt (OR=0,48) zugunsten von DTG.

Tabelle 4-244: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter <36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,09 [0,57-2,09] 0,791
Modell mit zufälligen Effekten	1,09 [0,57-2,09] 0,791
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,48 [0,26-0,88] 0,018
Modell mit zufälligen Effekten	0,48 [0,26-0,88] 0,018

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Für männliche Patienten ist der Effektschätzer (bei geringer Heterogenität) im Modell mit zufälligen Effekten nicht statistisch signifikant, im Modell mit feste Effekten hingegen schon. Bei den Frauen ist der Effektschätzer nicht statistisch signifikant (bei einem I^2 von 0%).

Tabelle 4-245: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 38,7\%$	
Modell mit festen Effekten	0,58 [0,35-0,97] 0,038
Modell mit zufälligen Effekten	0,65 [0,29-1,46] 0,298
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,47 [0,59-3,68] 0,406
Modell mit zufälligen Effekten	1,47 [0,59-3,68] 0,406

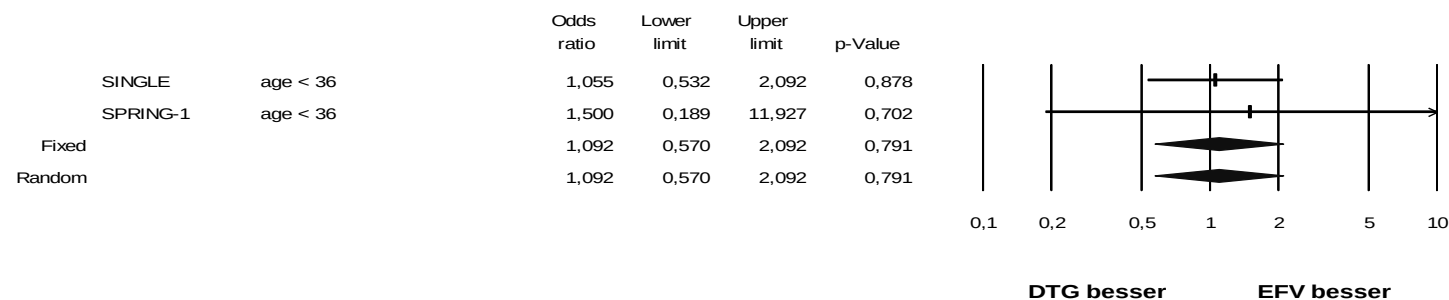
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Für Nicht-Weiße ist der Effektschätzer (bei einem I^2 von 0%) statistisch signifikant zugunsten von DTG. Bei den Weißen ist der Effektschätzer nicht statistisch signifikant.

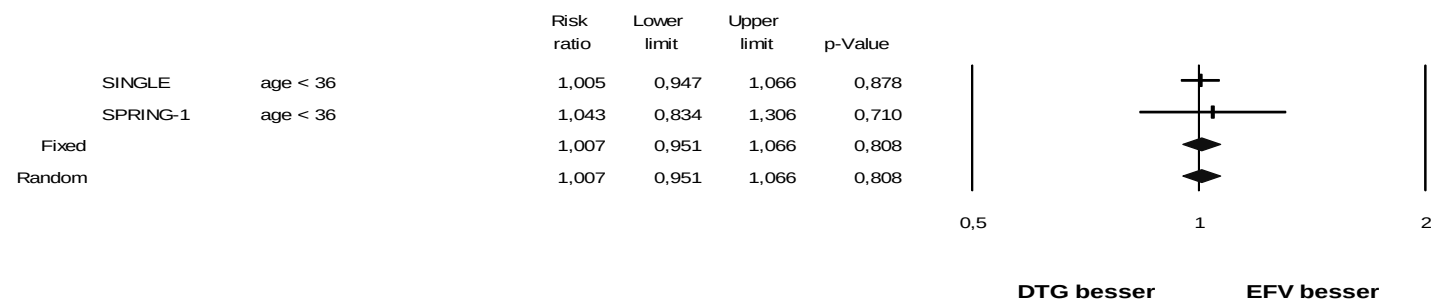
Tabelle 4-246: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,87 [0,51-1,48] 0,606
Modell mit zufälligen Effekten	0,87 [0,51-1,48] 0,606
Geschlecht: Nicht-Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,43 [0,19-0,97] 0,041
Modell mit zufälligen Effekten	0,43 [0,19-0,97] 0,041

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

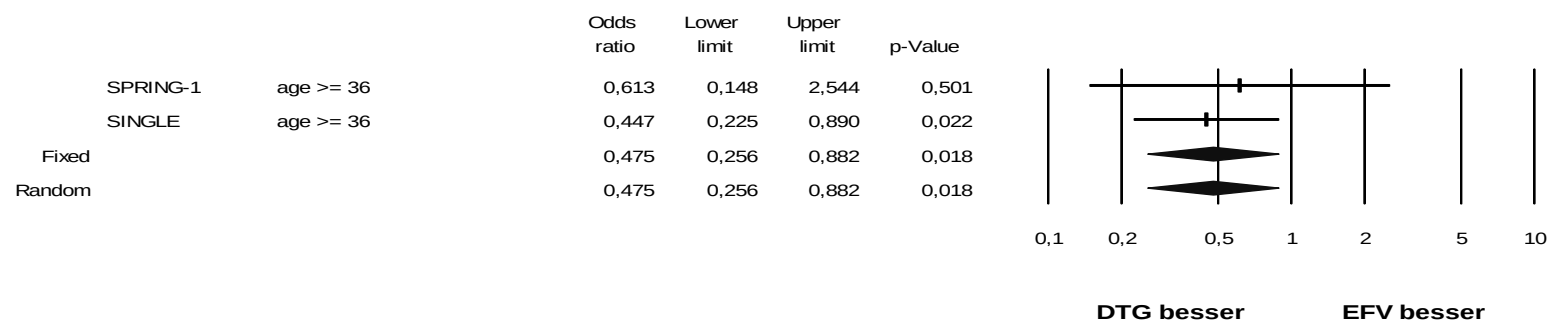


Heterogenität: I Quadrat = 0%

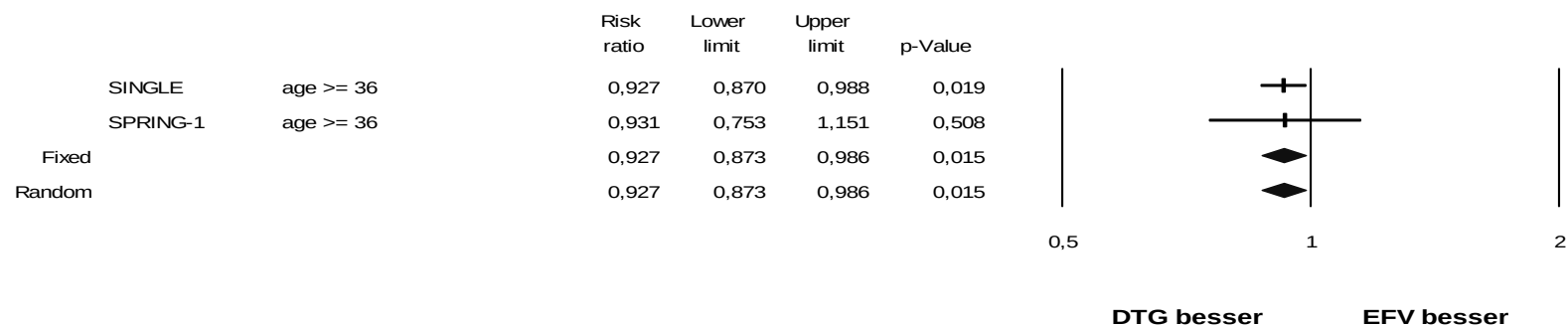


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-38: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter <36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-39: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

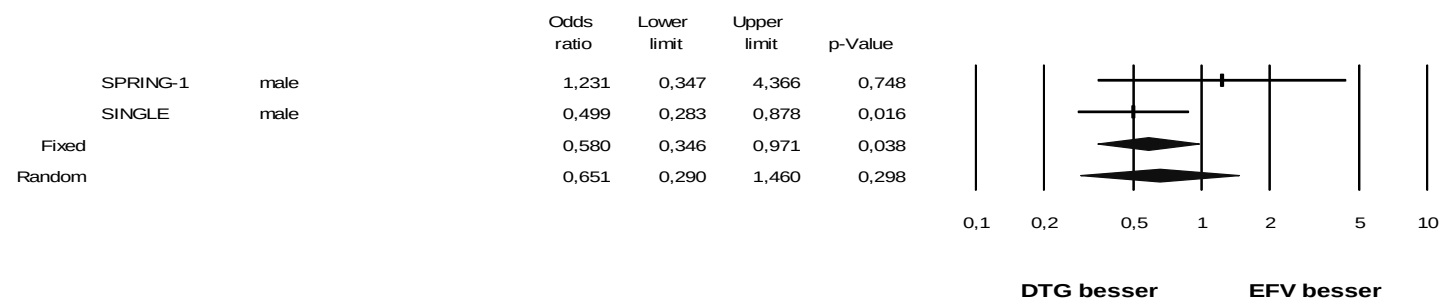
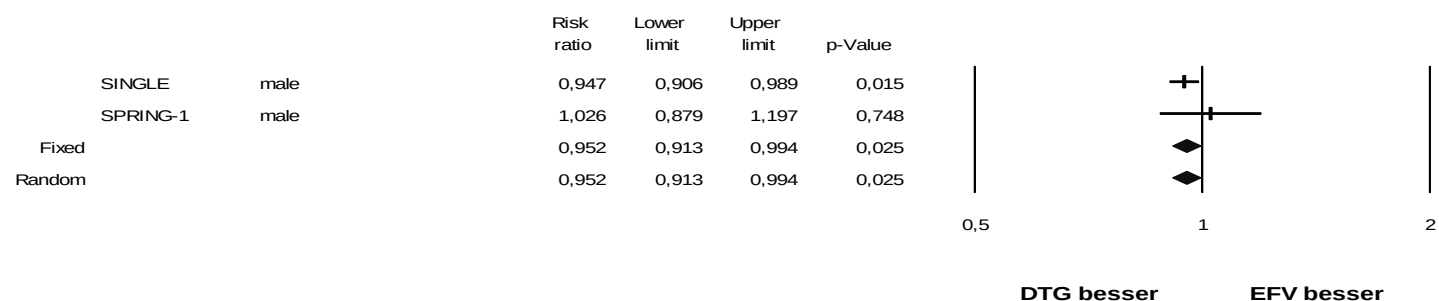
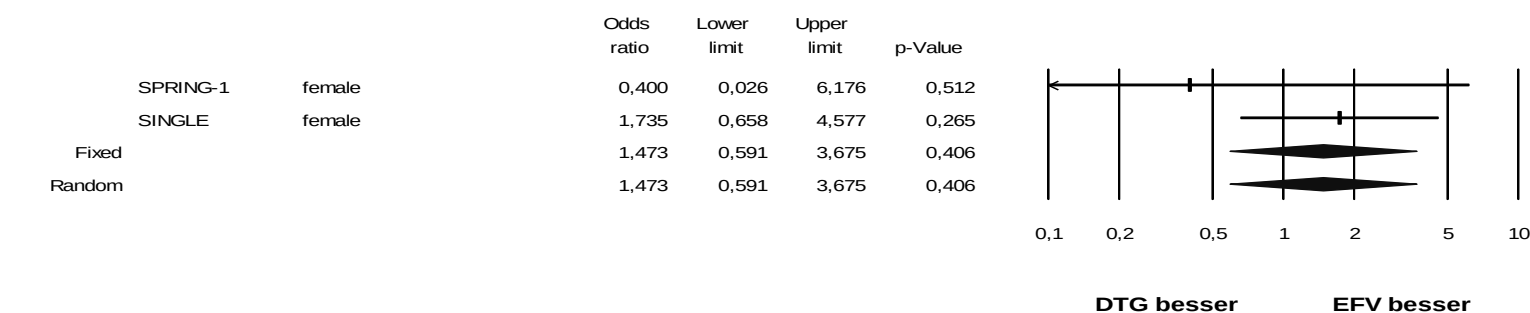
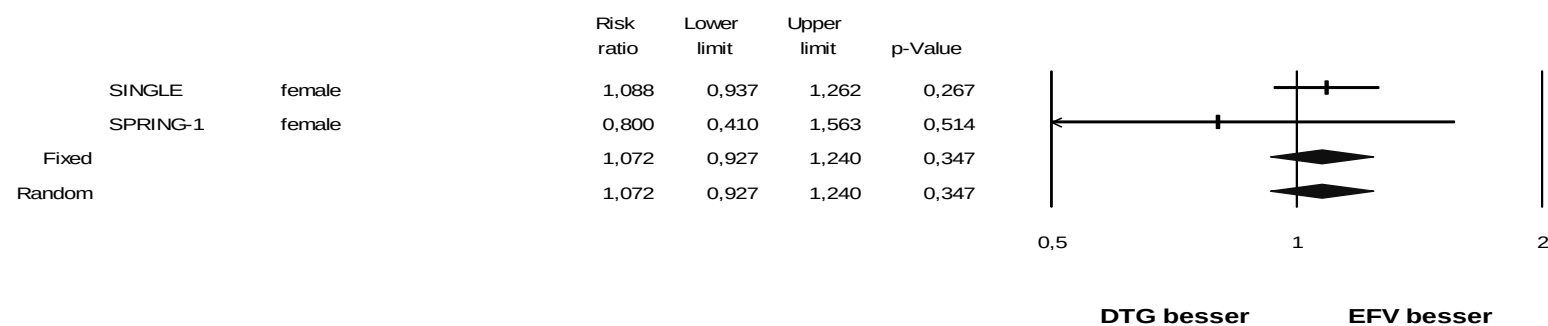
Heterogenität: I² Quadrat = 38,7%Heterogenität: I² Quadrat = 0%

Abbildung 4-40: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

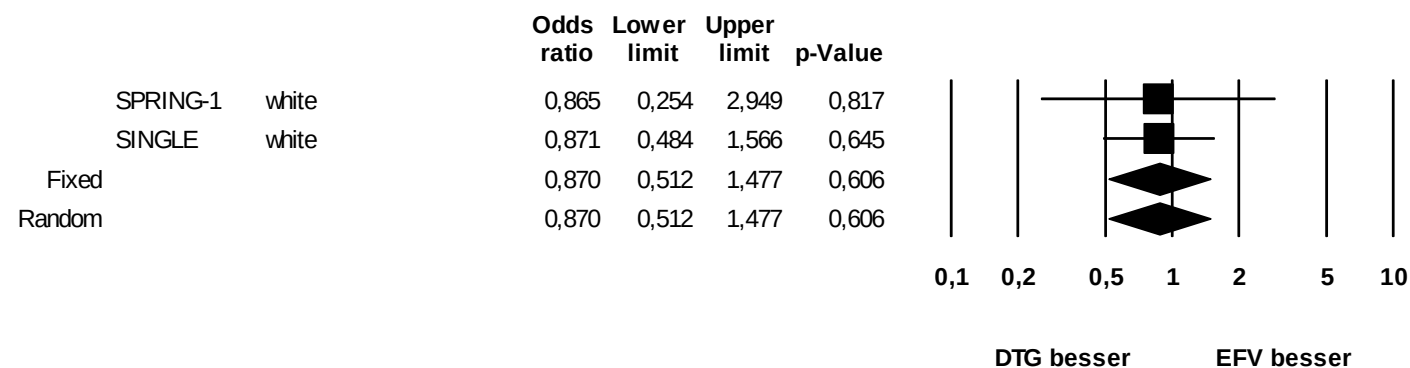


Heterogenität: I Quadrat = 0%

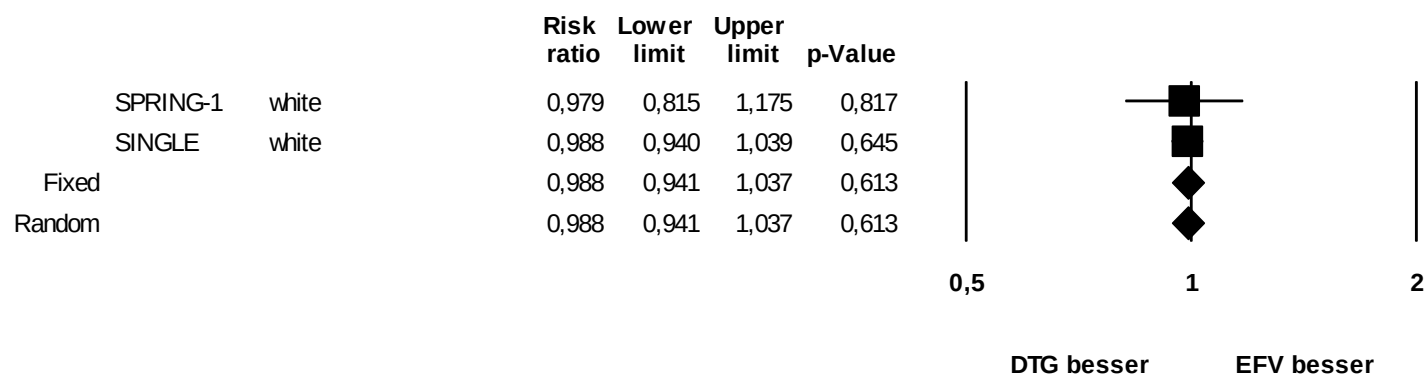


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-41: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

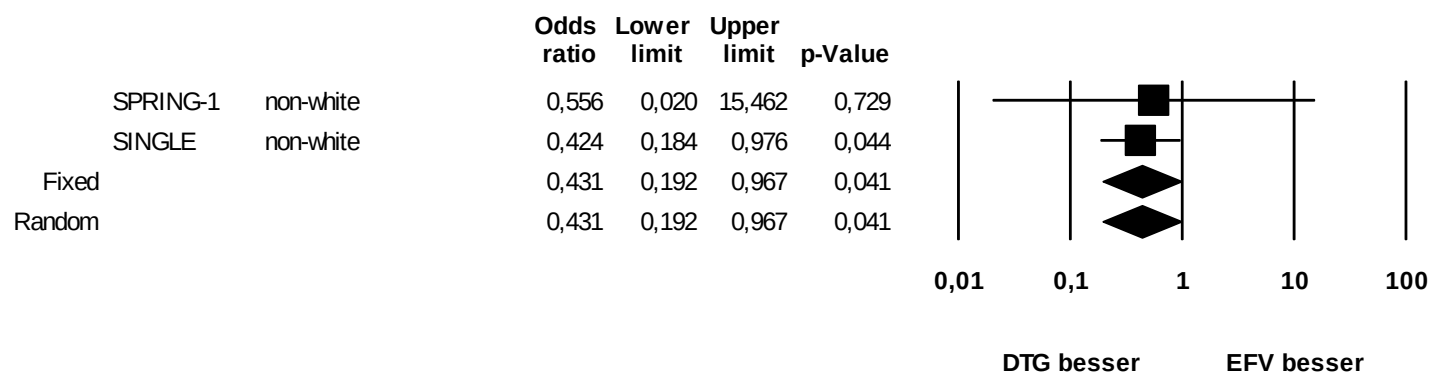


Heterogenität: I Quadrat = 0%

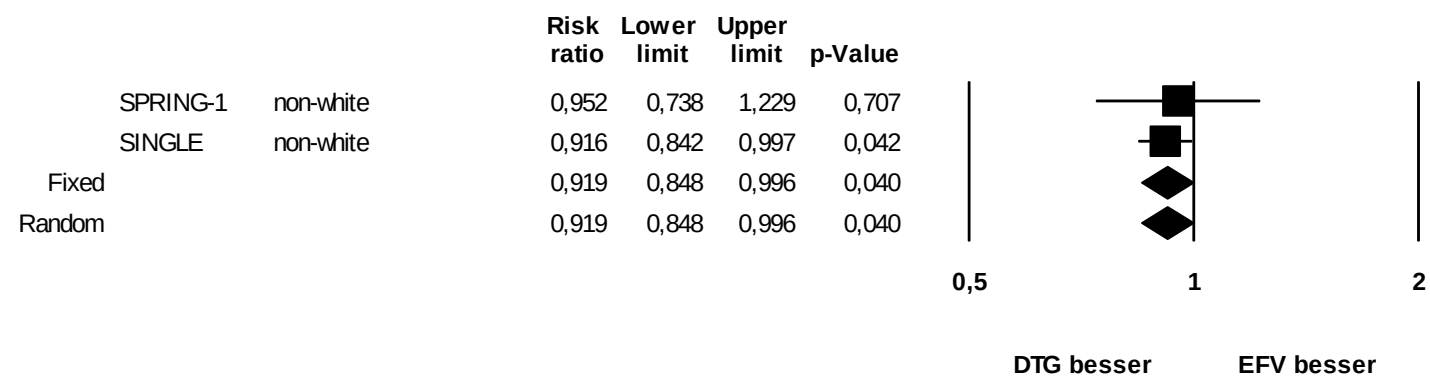


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-42: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-43: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-247: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	22 (96)	15 (94)	1,47 [0,09-25,32] 0,792	0,578
	≥36 Jahre	28	34	24 (86)	31 (91)	0,58 [0,12-2,84] 0,503	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	188 (93)	199 (93)	1,08 [0,51-2,27] 0,840	0,049
	≥36 Jahre	212	204	188 (89)	195 (96)	0,36 [0,16-0,80] 0,012	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich,

KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant. Der Effekt bei den ≥36-Jährigen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den unter 36-Jährigen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-248: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	41 (91)	40 (91)	1,03 [0,24-4,38] 0,973	0,938
	weiblich	6	6	5 (83)	6 (100)	0,28 [0,01-8,42] 0,465	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	315 (91)	339 (95)	0,49 [0,27-0,91] 0,023	0,091
	weiblich	67	63	61 (91)	55 (87)	1,48 [0,48-4,53] 0,493	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt bei den männlichen Patienten ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den Frauen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-249: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weiße	38	43	34 (89)	39 (43)	0,87 [0,20-3,76] 0,854	0,940
	Nicht-Weiße	13	7	12 (92)	7 (100)	0,56 [0,02-15,46] 0,729	
ING114467 (SINGLE)	Weiße	284	285	261 (92)	268 (94)	0,72 [0,38-1,38] 0,321	0,497
	Nicht-Weiße	130	133	115 (88)	125 (94)	0,49 [0,20-1,20] 0,119	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-250: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	34 (87)	36 (92)	0,57 [0,13-2,56] 0,460	0,942
	>100.000	12	11	12 (100)	10 (91)	3,57 [0,13-97,23] 0,450	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	258 (92)	271 (94)	0,74 [0,38-1,42] 0,359	0,447
	>100.000	134	131	118 (88)	123 (94)	0,48 [0,20-1,16] 0,103	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Alter und Geschlecht:

Für die Gruppe der ≥36-Jährigen liegt in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (OR=0,40) zugunsten von DTG vor (bei einem I^2 von 0%). Für <36-Jährigen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Tabelle 4-251: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter <36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,10 [0,54-2,26] 0,793
Modell mit zufälligen Effekten	1,10 [0,54-2,26] 0,793
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,40 [0,20-0,81] 0,011
Modell mit zufälligen Effekten	0,40 [0,20-0,81] 0,011

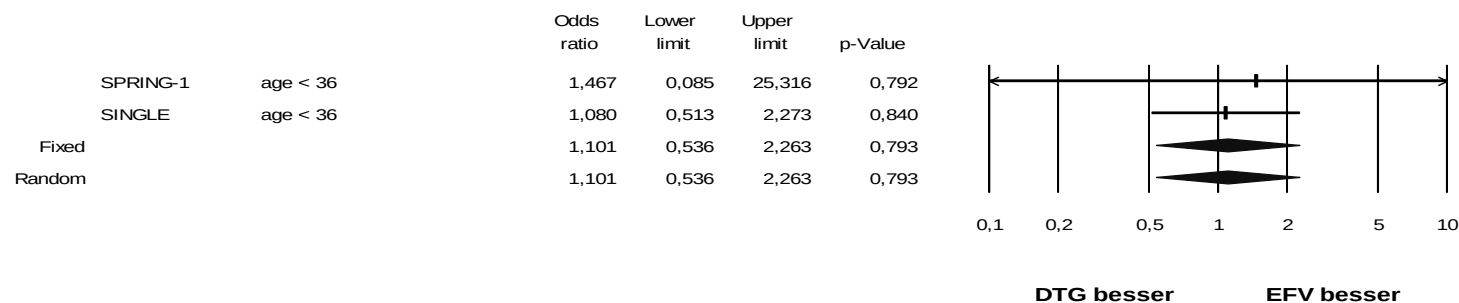
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Für die Gruppe der männlichen Patienten liegt in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (OR=0,55) zugunsten von DTG vor (bei einem I^2 von 0%). Für die Frauen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

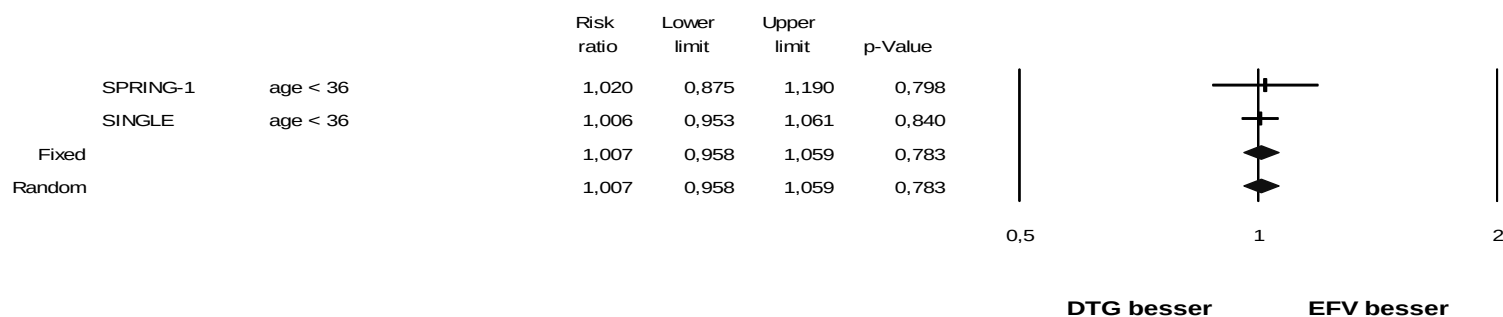
Tabelle 4-252: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,55 [0,31-0,96] 0,037
Modell mit zufälligen Effekten	0,55 [0,31-0,96] 0,037
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,26 [0,43-3,64] 0,673
Modell mit zufälligen Effekten	1,26 [0,43-3,64] 0,673

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

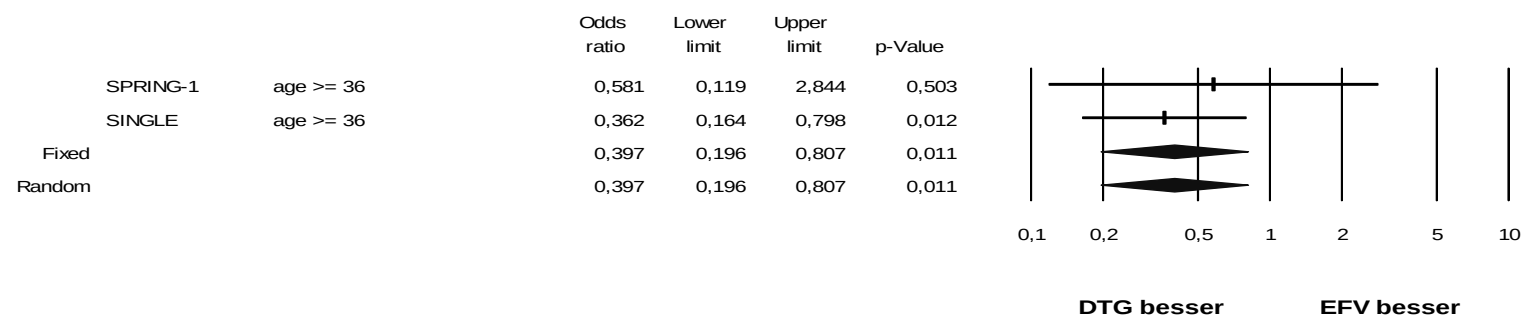


Heterogenität: I Quadrat = 0%

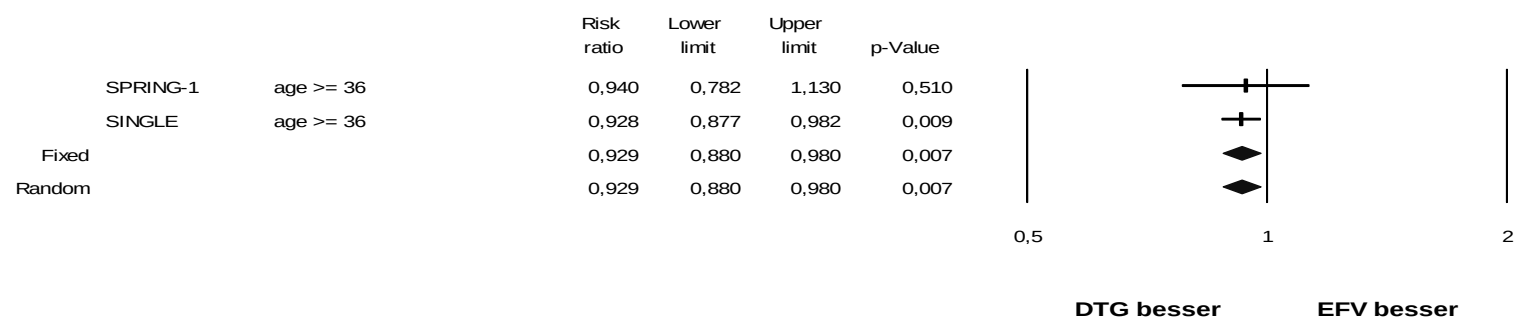


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-44: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter <36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-45: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

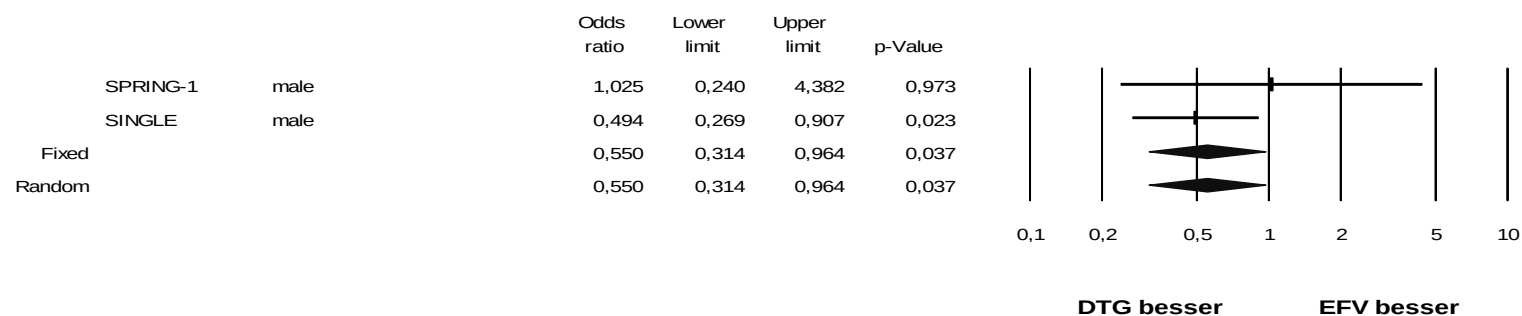
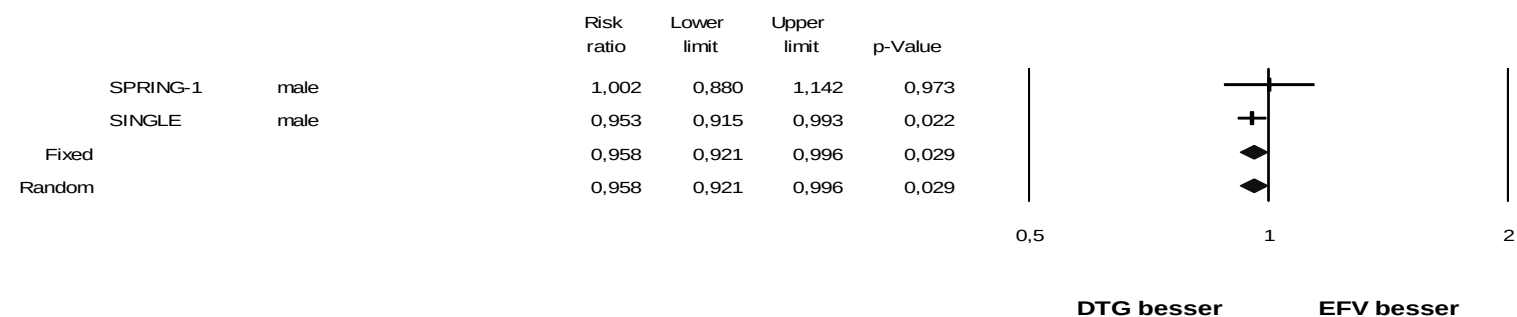
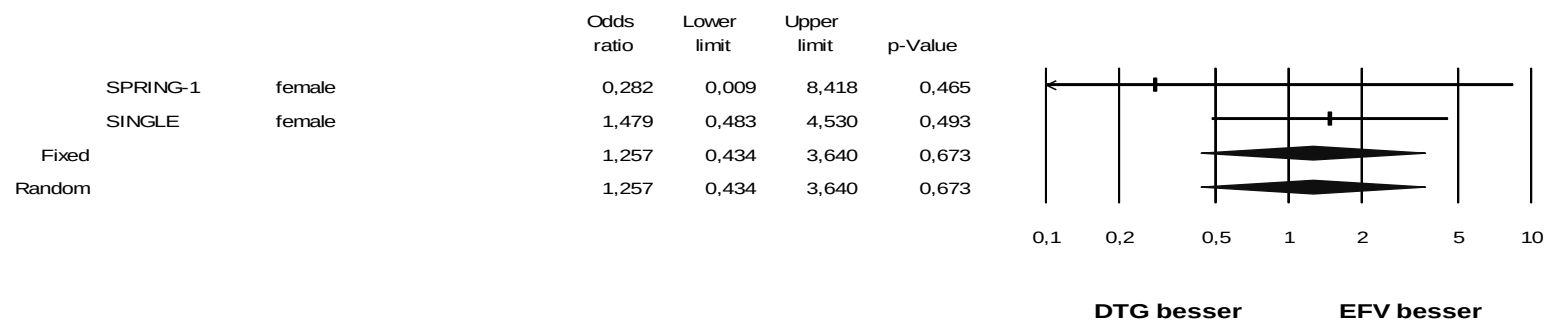
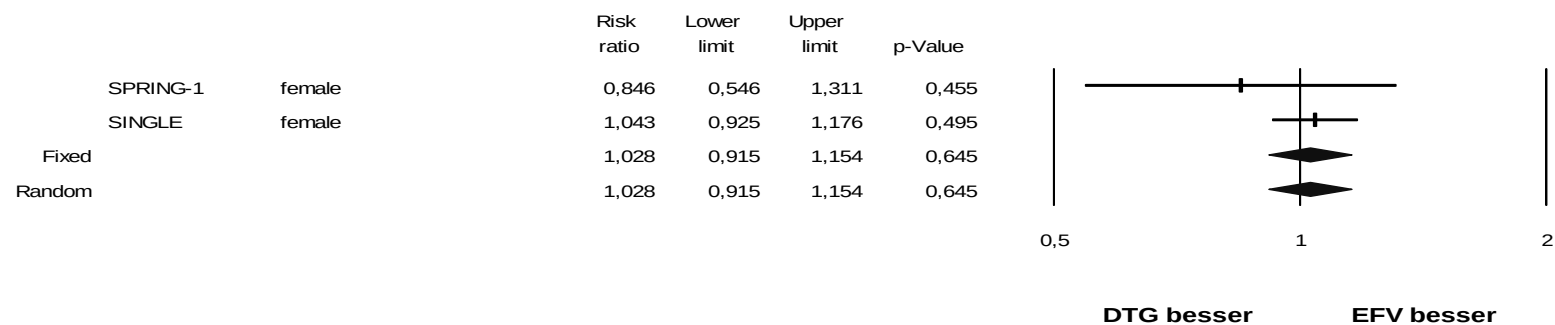
Heterogenität: I² Quadrat = 0%Heterogenität: I² Quadrat = 0%

Abbildung 4-46: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-47: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-253: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	1 (4)	1 (6)	0,68 [0,04-11,77] 0,792	0,723
	≥36 Jahre	28	34	3 (11)	3 (9)	1,24 [0,23-6,69] 0,802	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	9 (4)	10 (5)	0,96 [0,38-2,40] 0,924	0,750
	≥36 Jahre	212	204	28 (13)	24 (12)	1,14 [0,64-2,04] 0,657	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	<50 Jahre	272	278	25 (9)	29 (10)	0,87 [0,50-1,53] 0,625	0,445
	≥50 Jahre	85	84	8 (85)	13 (84)	0,57 [0,22-1,45] 0,236	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-254: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	4 (9)	3 (7)	1,33 [0,28-6,33] 0,718	0,415
	weiblich	6	6	0 (0)	1 (17)	0,28 [0,01-8,42] 0,465	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	27 (8)	23 (6)	1,22 [0,69-2,18] 0,497	0,489
	weiblich	67	63	10 (15)	11 (17)	0,83 [0,33-2,11] 0,695	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	26 (10)	24 (10)	1,04 [0,58-1,87] 0,897	0,092
	weiblich	108	124	7 (6)	18 (15)	0,41 [0,16-1,02] 0,055	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. In keiner der beiden Subgruppen ist der Effektschätzer statistisch signifikant.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-255: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weiße	38	43	3 (8)	4 (9)	0,84 [0,18-4,00] 0,822	0,683
	Nicht-Weiße	13	7	1 (8)	0 (0)	1,80 [0,07-50,10] 0,729	
ING114467 (SINGLE)	Weiße	284	285	23 (8)	21 (7)	1,11 [0,60-2,05] 0,745	0,991
	Nicht-Weiße	130	133	14 (11)	13 (10)	1,11 [0,50-2,47] 0,791	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weiße	181	176	13 (7)	14 (8)	0,90 [0,41-1,96] 0,783	0,596
	Nicht-Weiße	175	185	19 (11)	28 (15)	0,68 [0,37-1,27] 0,231	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keine Hinweise auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-256: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	2 (5)	4 (10)	0,47 [0,08-2,75] 0,404	0,183
	>100.000	12	11	2 (17)	0 (0)	5,48[0,24-127,7] 0,290	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	26 (9)	25 (9)	1,08 [0,61-1,92] 0,801	0,830
	>100.000	134	131	11 (8)	9 (7)	1,21 [0,49-3,03] 0,680	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	≤50.000	250	255	22 (9)	26 (10)	0,85 [0,47-1,54] 0,593	0,608
	>50.000	107	107	11 (10)	16 (15)	0,65 [0,29-1,48] 0,306	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Für SINGLE liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor. Deswegen werden hierfür keine Meta-Analysen in den Subgruppen erforderlich.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keine Hinweise auf Effektmodifikation.

Meta-Analysen

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.2.3.2.3.2.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-257: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	1 (4)	2 (13)	0,32 [0,03-3,85] 0,368	0,264
	≥36 Jahre	28	34	6 (21)	5 (15)	1,58 [0,43-5,86] 0,493	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	11 (5)	19 (9)	0,59 [0,28-1,28] 0,184	0,250
	≥36 Jahre	212	204	33 (16)	31 (15)	1,03 [0,60-1,75] 0,917	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-258: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	7 (16)	6 (14)	1,17 [0,36-3,80] 0,798	0,439
	weiblich	6	6	0 (0)	1 (17)	0,28 [0,01-8,42] 0,465	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	32 (9)	35 (10)	0,93 [0,56-1,54] 0,783	0,568
	weiblich	67	63	12 (18)	15 (24)	0,70 [0,30-1,64] 0,409	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich,

KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-259: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	6 (16)	7 (16)	0,96 [0,29-3,17] 0,952	0,729
	Nicht-Weißer	13	7	1 (8)	0 (0)	1,80 [0,07-50,10] 0,729	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	29 (10)	33 (12)	0,87 [0,51-1,47] 0,601	0,958
	Nicht-Weißer	130	133	15 (12)	17 (13)	0,89 [0,42-1,87] 0,758	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich,

KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-260: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	5 (13)	6 (15)	0,81 [0,23-2,91] 0,745	0,535
	>100.000	12	11	2 (17)	1 (9)	2,00 [0,16-25,76] 0,595	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	31 (11)	39 (14)	0,80 [0,48-1,32] 0,371	0,438
	>100.000	134	131	13 (10)	11 (8)	1,17 [0,51-2,72] 0,712	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich,

KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.2.3.2.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-261: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	1 (4)	1 (6)	0,68 [0,04-11,77] 0,792	0,489
	≥36 Jahre	28	34	0 (0)	3 (9)	0,16 [0,01-3,19] 0,229	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	5 (2)	19 (9)	0,26 [0,10-0,72] 0,009	0,656
	≥36 Jahre	212	204	5 (2)	23 (11)	0,19 [0,07-0,51] 0,001	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	<50 Jahre	272	278	4 (1)	11 (4)	0,36 [0,11-1,15] 0,085	0,196
	≥50 Jahre	85	84	3 (4)	2 (2)	1,50 [0,24-9,21] 0,662	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. In keiner der beiden Subgruppen ist der Effekt statistisch signifikant.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-262: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	1 (2)	4 (9)	0,23 [0,02-2,12] 0,193	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	6 (2)	33 (9)	0,17 [0,07-0,42] <0,001	0,305
	weiblich	67	63	4 (6)	9 (14)	0,38 [0,11-1,31] 0,125	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	7 (3)	7 (3)	0,96 [0,33-2,76] 0,932	0,122
	weiblich	108	124	0 (0)	6 (5)	0,08 [0,01-1,51] 0,093	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. In keiner der beiden Subgruppen ist der Effekt statistisch signifikant.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-263: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weiße	38	43	1 (3)	3 (7)	0,36 [0,04-3,62] 0,386	0,696
	Nicht-Weiße	13	7	0 (92)	1 (100)	0,16 [0,01-4,51] 0,282	
ING114467 (SINGLE)	Weiße	284	285	9 (3)	27 (9)	0,31 [0,14-0,68] 0,003	0,142
	Nicht-Weiße	130	133	1 (0,8)	15 (11)	0,06 [0,01-0,47] 0,007	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	Weiße	181	176	2 (1)	7 (4)	0,27 [0,06-1,32] 0,105	0,246
	Nicht-Weiße	175	185	5 (3)	6 (3)	0,88 [0,26-2,93] 0,832	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist keine Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt ist sowohl bei den Nicht-Weißen als auch bei den Weißen statistisch signifikant zugunsten von DTG.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-264: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	0 (0)	4 (10)	0,10 [0,01-1,92] 0,127	0,132
	>100.000	12	11	1 (8)	0 (0)	3,00 [0,11-81,61] 0,515	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	7 (3)	30 (10)	0,22 [0,10-0,51] <0,001	0,970
	>100.000	134	131	3 (2)	12 (9)	0,23 [0,06-0,82] 0,024	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	≤50.000	250	255	4 (2)	6 (2)	0,68 [0,19-2,42] 0,916	0,607
	>50.000	107	107	3 (3)	7 (7)	0,41 [0,10-1,64] 0,208	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keine Hinweise auf Effektmodifikation.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation

Meta-Analyse für Subgruppen nach Ethnizität:

Sowohl für die Gruppe der Weißen (OR=0,32) als auch für die Gruppe der Nicht-Weißen (OR=0,08) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von DTG (jeweils bei einem I^2 von 0%).

Tabelle 4-265: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Ethnizität: Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,32 [0,15-0,66] 0,002
Modell mit zufälligen Effekten	0,32 [0,15-0,66] 0,002
Ethnizität: Nicht-Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,08 [0,01-0,45] 0,004
Modell mit zufälligen Effekten	0,08 [0,01-0,45] 0,004

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

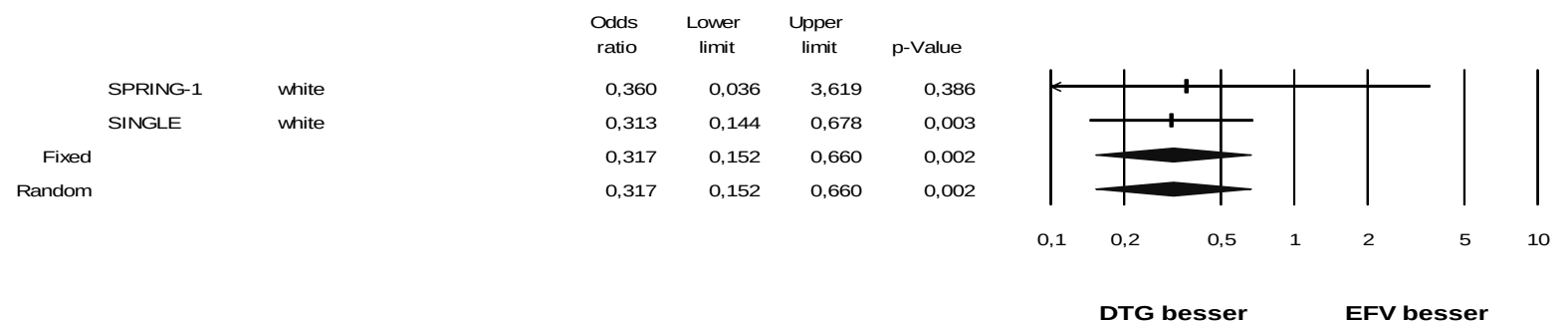
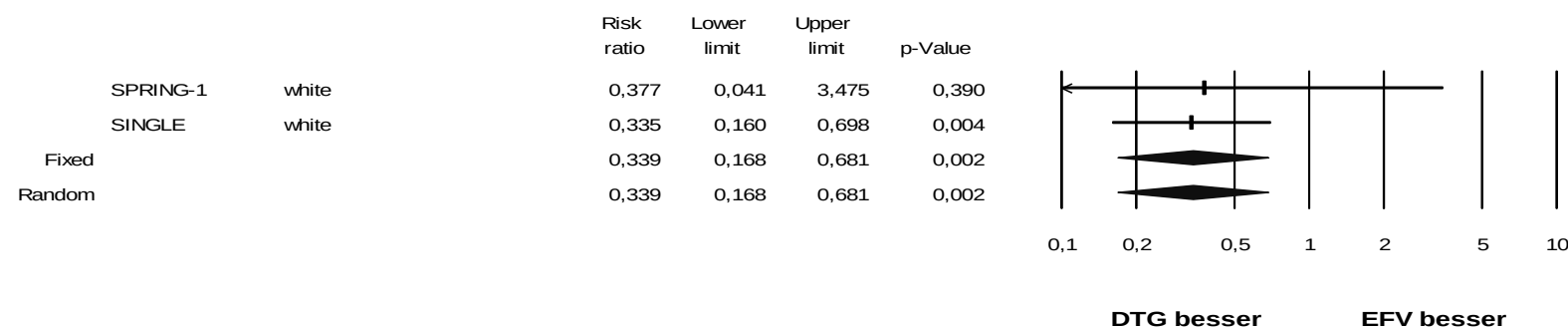
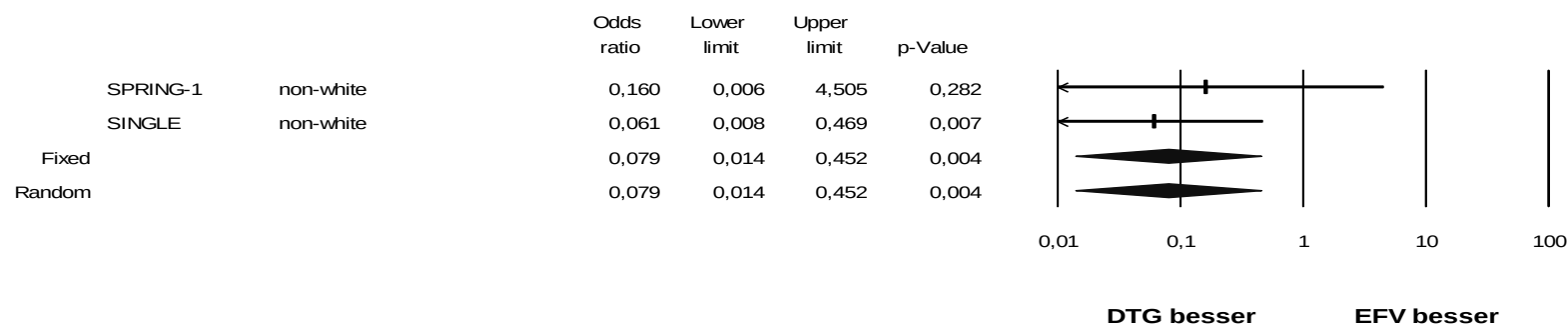
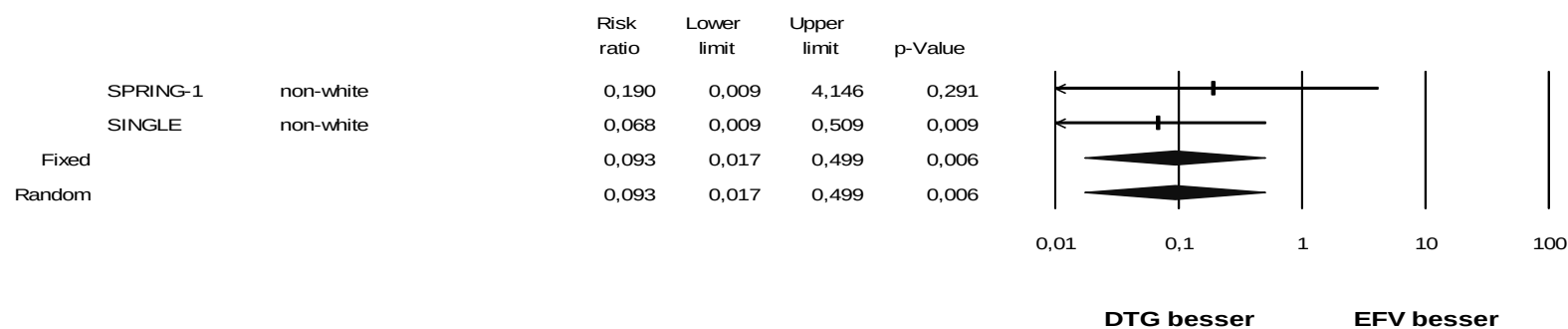
Heterogenität: I² Quadrat = 0%Heterogenität: I² Quadrat = 0%

Abbildung 4-48: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-49: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-266: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	1 (4)	1 (6)	0,68 [0,04-11,77] 0,792	0,628
	≥36 Jahre	28	34	1 (4)	4 (12)	0,28 [0,03-2,64] 0,265	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	6 (3)	25 (12)	0,23 [0,09-0,58] 0,002	0,873
	≥36 Jahre	212	204	8 (4)	27 (13)	0,26 [0,11-0,58] 0,001	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich,

KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-267: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	2 (4)	5 (11)	0,36 [0,07-1,98] 0,241	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	10 (3)	42 (12)	0,22 [0,11-0,45] <0,001	0,561
	weiblich	67	63	4 (6)	10 (16)	0,34 [0,10-1,14] 0,079	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-268: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	2 (5)	4 (9)	0,54 [0,09-3,14] 0,494	0,527
	Nicht-Weißer	13	7	0 (0)	1 (14)	0,19 [0,01-4,15] 0,291	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	13 (5)	35 (12)	0,34 [0,18-0,66] 0,002	0,087
	Nicht-Weißer	130	133	1 (0,8)	17 (13)	0,05 [0,01-0,40] 0,005	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich,

KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt ist sowohl bei den Nicht-Weißen als auch bei den Weißen statistisch signifikant zugunsten von DTG.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-269: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	1 (3)	5 (13)	0,18 [0,02-1,61] 0,125	0,164
	>100.000	12	11	1 (8)	0 (0)	2,77 [0,12-61,65] 0,520	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	10 (4)	39 (14)	0,24 [0,12-0,48] <0,001	0,810
	>100.000	134	131	4 (3)	13 (10)	0,28 [0,09-0,88] 0,030	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich,

KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

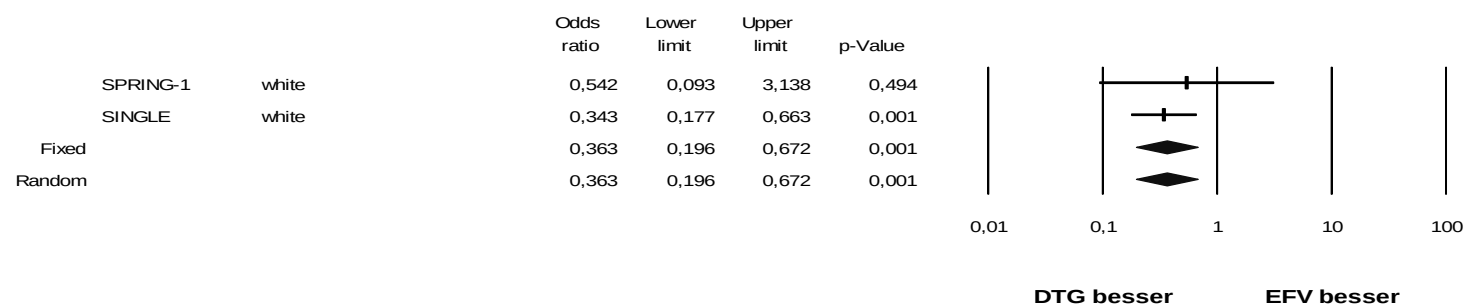
Meta-Analyse für Subgruppen nach Ethnizität:

Für beide Subgruppen (Weiße und Nicht-Weiße) ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer zugunsten von DTG (OR=0,36 bzw. OR=0,07) (jeweils bei einem I^2 von 0%).

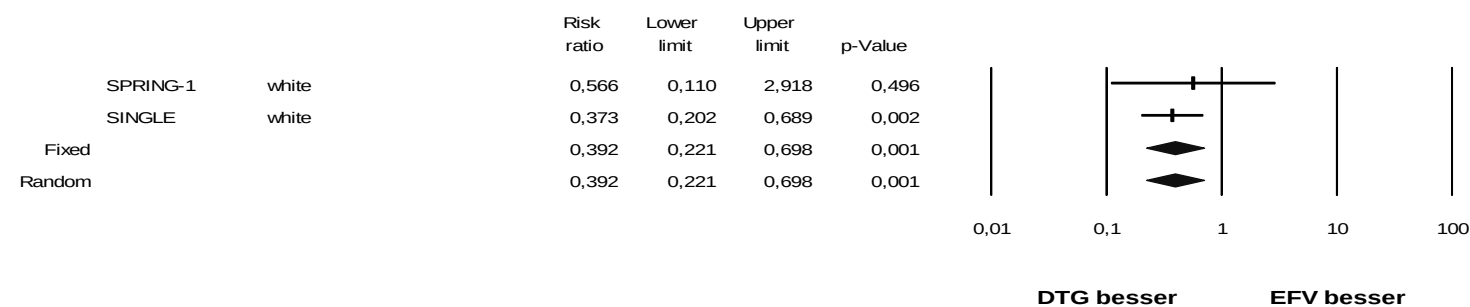
Tabelle 4-270: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Ethnizität: Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,36 [0,20-0,67] 0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,36 [0,20-0,67] 0,001
Ethnizität: Nicht-Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,07 [0,01-0,41] 0,003
Modell mit zufälligen Effekten	0,07 [0,01-0,41] 0,003

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-50: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

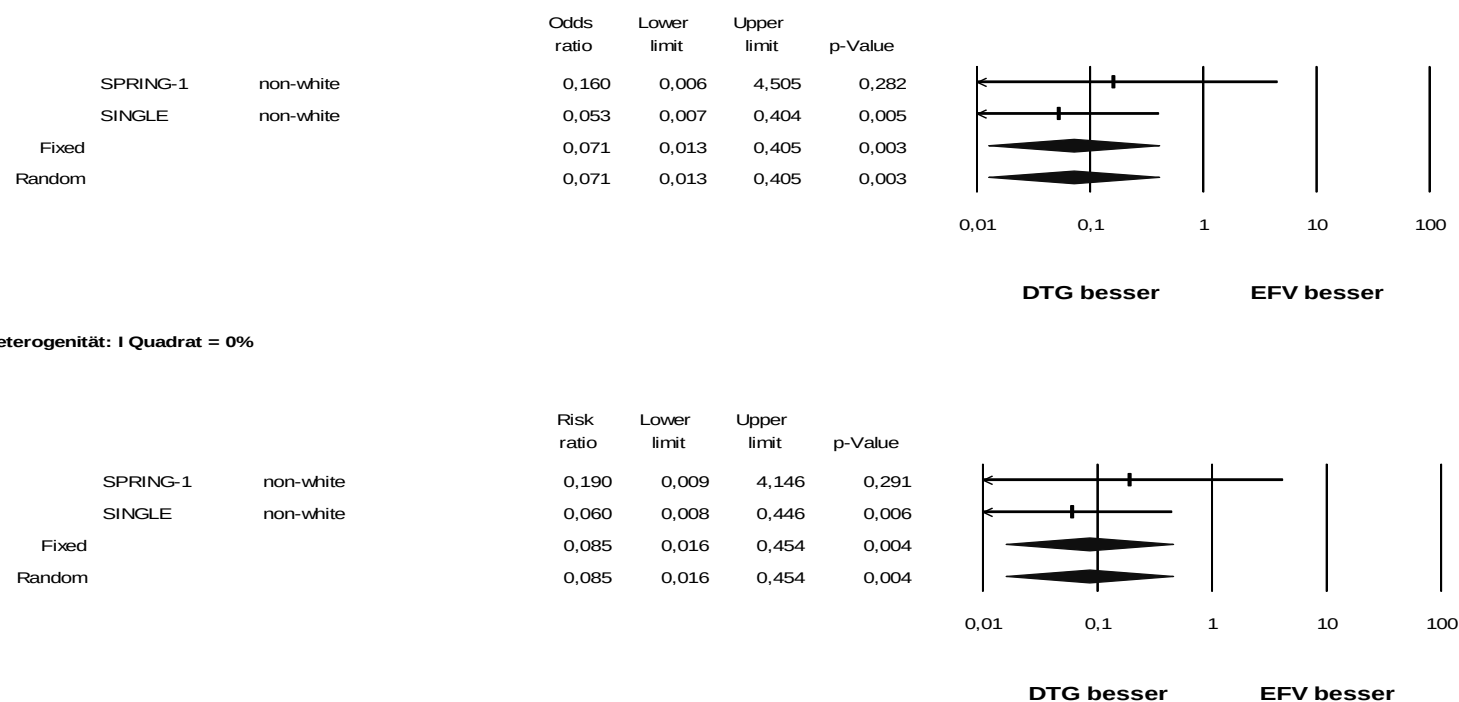


Abbildung 4-51: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-271: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	9 (39)	3 (19)	2,79 [0,62-12,60] 0,183	0,053
	≥36 Jahre	28	34	8 (29)	16 (47)	0,45 [0,16-1,30] 0,140	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	93 (46)	101 (47)	0,96 [0,66-1,42] 0,848	0,852
	≥36 Jahre	212	204	87 (41)	83 (41)	1,02 [0,69-1,50] 0,942	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	<50 Jahre	272	278	101 (37)	91 (33)	1,21 [0,85-1,72] 0,280	0,557
	≥50 Jahre	85	84	33 (39)	33 (39)	0,98 [0,53-1,82] 0,951	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-272: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	15 (33)	18 (41)	0,72 [0,31-1,71] 0,460	0,396
	weiblich	6	6	2 (33)	1 (17)	2,50 [0,16-38,60] 0,512	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	152 (44)	166 (47)	0,89 [0,66-1,20] 0,452	0,083
	weiblich	67	63	59 (88)	51 (81)	1,80 [0,86-3,73] 0,117	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	86 (35)	77 (32)	1,10 [0,76-1,61] 0,610	0,601
	weiblich	108	124	48 (44)	47 (38)	1,31 [0,78-2,22] 0,313	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, wobei die Effekte in den beiden Subgruppen jeweils nicht statistisch signifikant sind.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-273: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weiße	38	43	11 (29)	14 (33)	0,84 [0,33-2,18] 0,726	0,420
	Nicht-Weiße	13	7	6 (13)	5 (7)	0,34 [0,05-2,46] 0,287	
ING114467 (SINGLE)	Weiße	284	285	134 (47)	122 (43)	1,19 [0,86-1,66] 0,294	0,043
	Nicht-Weiße	130	133	46 (35)	61 (46)	0,65 [0,39-1,06] 0,084	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	Weiße	181	176	62 (34)	45 (26)	1,52 [0,96-2,40] 0,074	0,111
	Nicht-Weiße	175	185	71 (41)	79 (185)	0,92 [0,60-1,39] 0,682	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich,

bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienenergebnisse aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-274: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	11 (28)	16 (41)	0,57 [0,22-1,45] 0,236	0,125
	>100.000	12	11	6 (50)	3 (27)	2,67 [0,47-15,25] 0,270	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	127 (45)	131 (45)	0,995 [0,72-1,38] 0,975	0,914
	>100.000	134	131	53 (40)	53 (40)	0,96 [0,59-1,57] 0,880	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	≤50.000	250	255	100 (40)	92 (36)	1,18 [0,82-1,69] 0,364	0,821
	>50.000	107	107	34 (32)	32 (30)	1,09 [0,61-1,95] 0,767	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich,

KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Geschlecht und Ethnizität:

Weder für die männlichen noch für die weiblichen Patienten ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (jeweils bei einem I^2 von 0%).

Tabelle 4-275: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,87 [0,66-1,16] 0,341
Modell mit zufälligen Effekten	0,87 [0,66-1,16] 0,341
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,81 [0,72-4,51] 0,204
Modell mit zufälligen Effekten	1,81 [0,72-4,51] 0,204

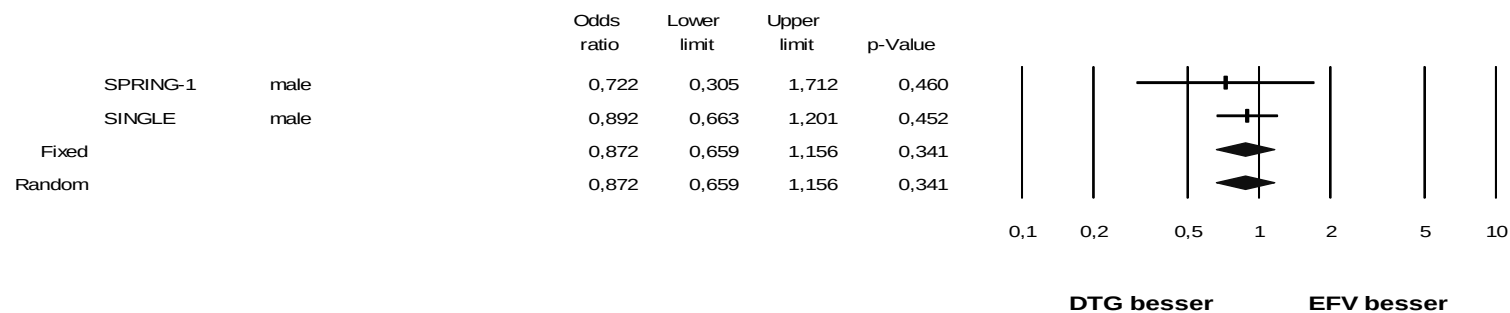
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Weder für die Gruppe der Weißen noch für die Nicht-Weißen ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (jeweils bei einem I^2 von 0%).

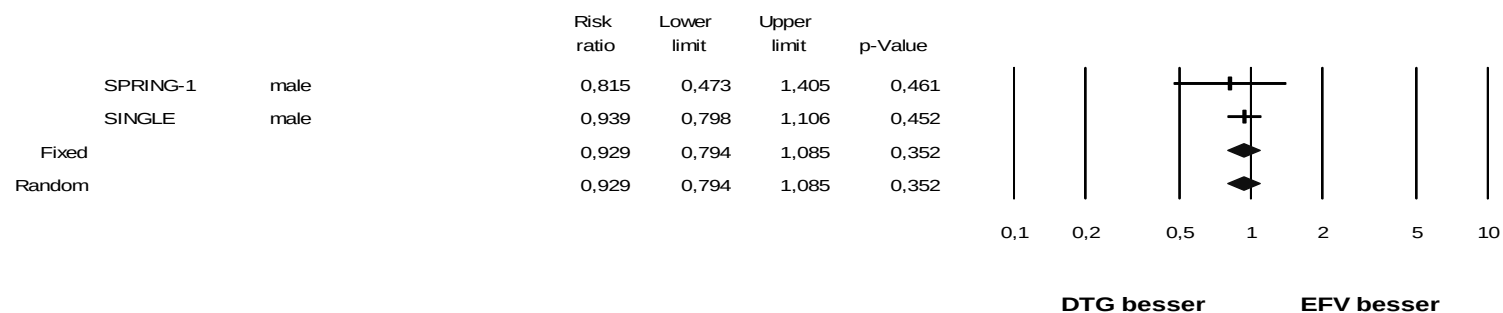
Tabelle 4-276: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Ethnizität: Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,14 [0,84-1,56] 0,402
Modell mit zufälligen Effekten	1,14 [0,84-1,56] 0,402
Ethnizität: Nicht-Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,62 [0,39-1,01] 0,053
Modell mit zufälligen Effekten	0,62 [0,39-1,01] 0,053

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

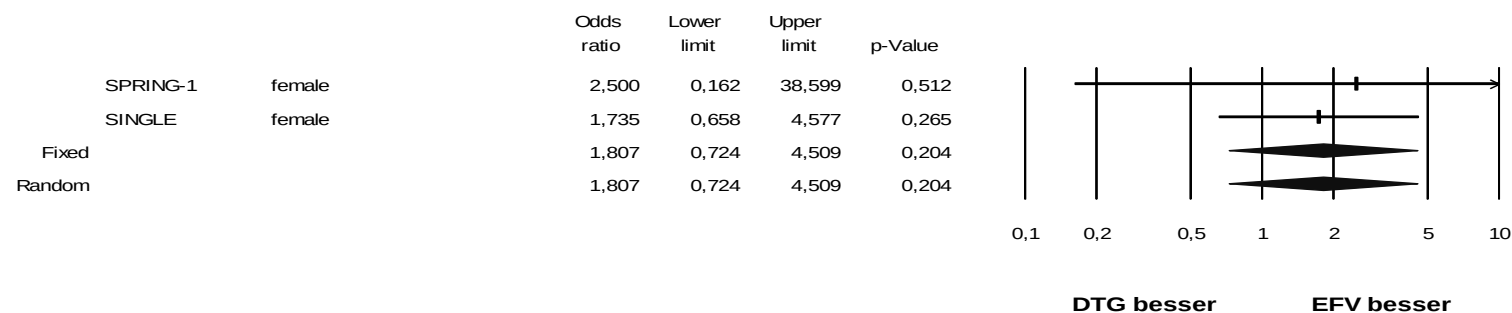


Heterogenität: I Quadrat = 0%

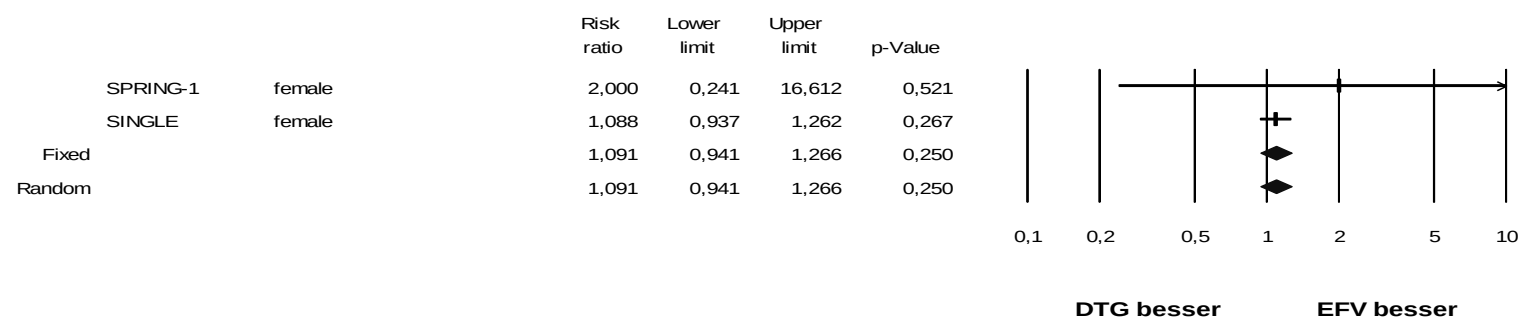


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-52: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-53: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

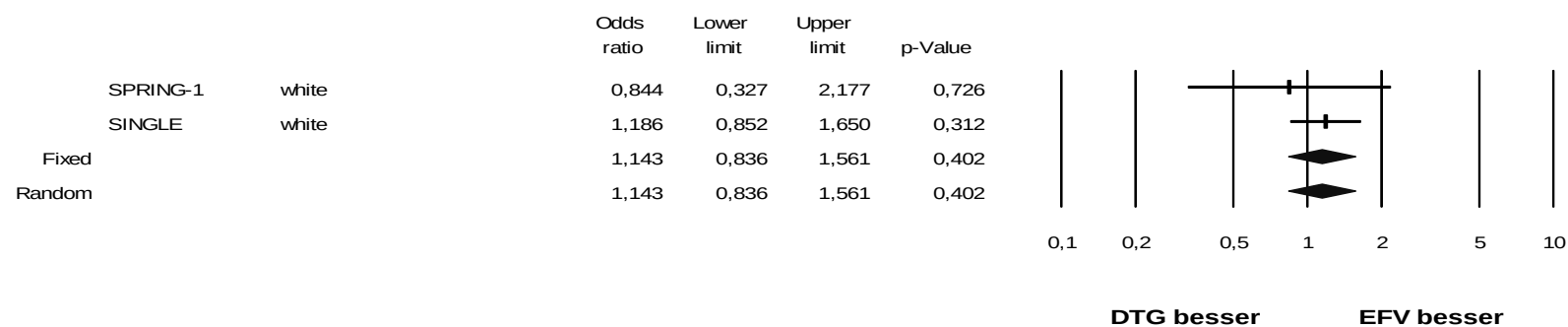
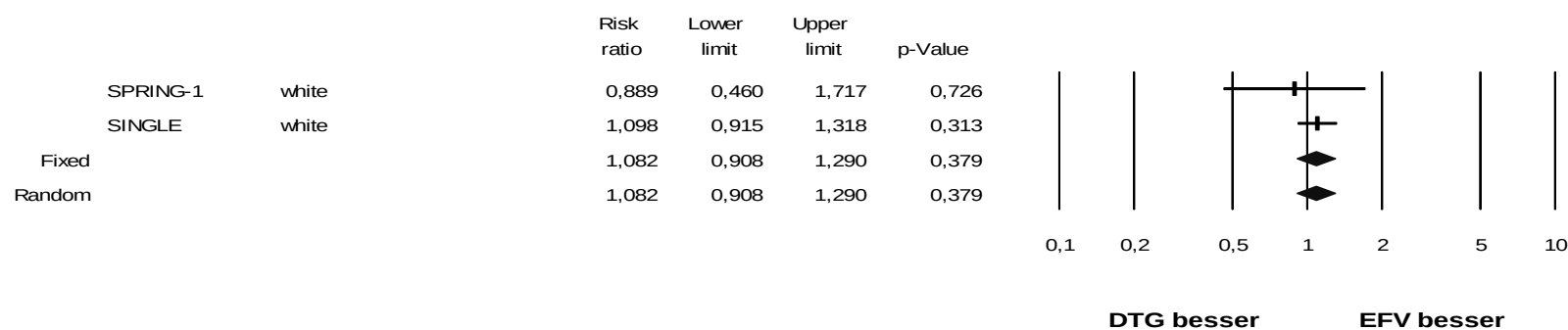
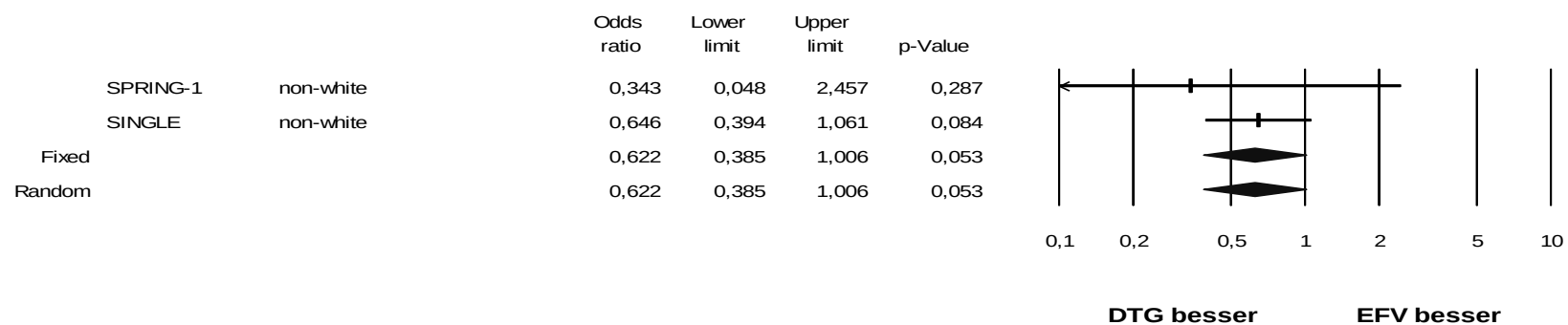
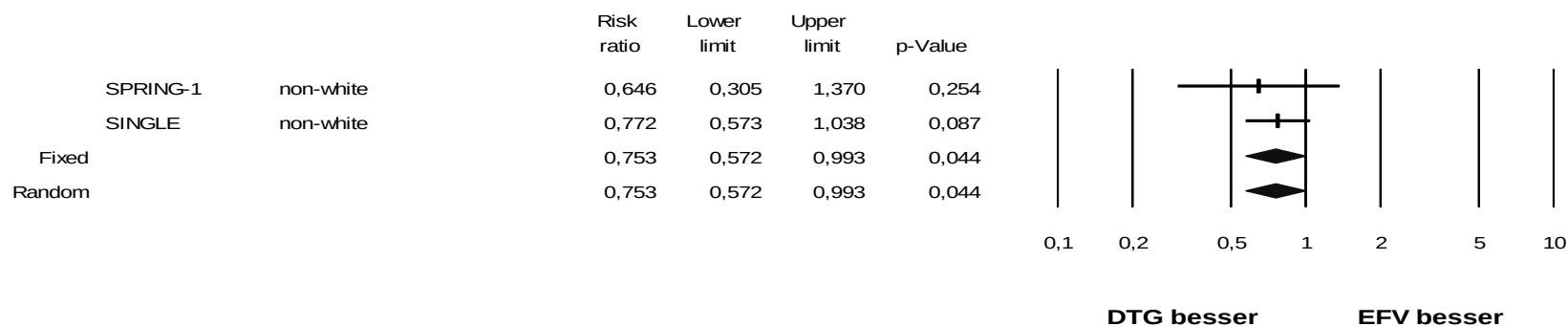
Heterogenität: I² Quadrat = 0%Heterogenität: I² Quadrat = 0%

Abbildung 4-54: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-55: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-277: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	9 (39)	4 (25)	1,93 [0,47-7,88] 0,361	0,161
	≥36 Jahre	28	34	10 (36)	17 (50)	0,56 [0,20-1,55] 0,261	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	100 (50)	110 (51)	0,94 [0,64-1,37] 0,735	0,494
	≥36 Jahre	212	204	99 (47)	89 (44)	1,13 [0,77-1,67] 0,529	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich,

KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-278: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	17 (38)	20 (45)	0,73 [0,31-1,70] 0,463	0,399
	weiblich	6	6	2 (33)	1 (17)	2,50 [0,16-38,60] 0,512	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	169 (49)	179 (50)	0,94 [0,70-1,26] 0,676	0,118
	weiblich	67	63	30 (45)	20 (32)	1,74 [0,85-3,57] 0,128	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich,

KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Die Effekte in den beiden Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-279: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weiße	38	43	12 (32)	15 (35)	0,86 [0,34-2,18] 0,753	0,254
	Nicht-Weiße	13	7	7 (54)	6 (86)	0,19 [0,02-2,10] 0,178	
ING114467 (SINGLE)	Weiße	284	285	147 (52)	135 (47)	1,19 [0,86-1,66] 0,295	0,113
	Nicht-Weiße	130	133	52 (40)	63 (47)	0,74 [0,45-1,21] 0,229	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich,

KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Die Effekte in den beiden Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-280: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	14 (36)	17 (44)	0,73 [0,29-1,80] 0,488	0,576
	>100.000	12	11	5 (42)	4 (36)	1,25 [0,23-6,72] 0,795	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	143 (51)	138 (48)	1,14 [0,82-1,58] 0,452	0,285
	>100.000	134	131	56 (42)	61 (47)	0,82 [0,51-1,34] 0,434	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Geschlecht und Ethnizität:

Weder für die männlichen noch für die weiblichen Patienten liegt in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer vor (jeweils bei einem I^2 von 0%).

Tabelle 4-281: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,91 [0,69-1,21] 0,524
Modell mit zufälligen Effekten	0,91 [0,69-1,21] 0,524
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,78 [0,89-3,57] 0,102
Modell mit zufälligen Effekten	1,78 [0,89-3,57] 0,102

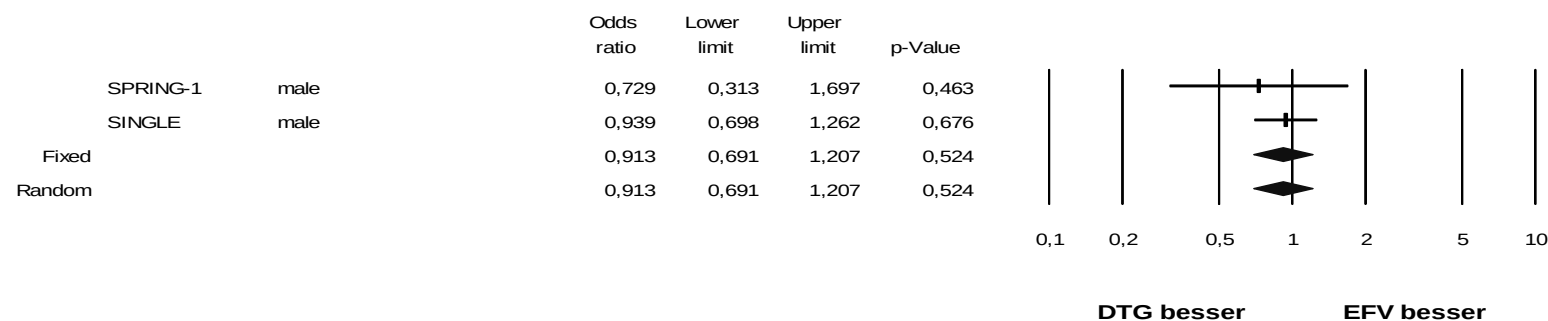
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Weder für die Gruppe der Weißen noch für die Nicht-Weißen ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer.

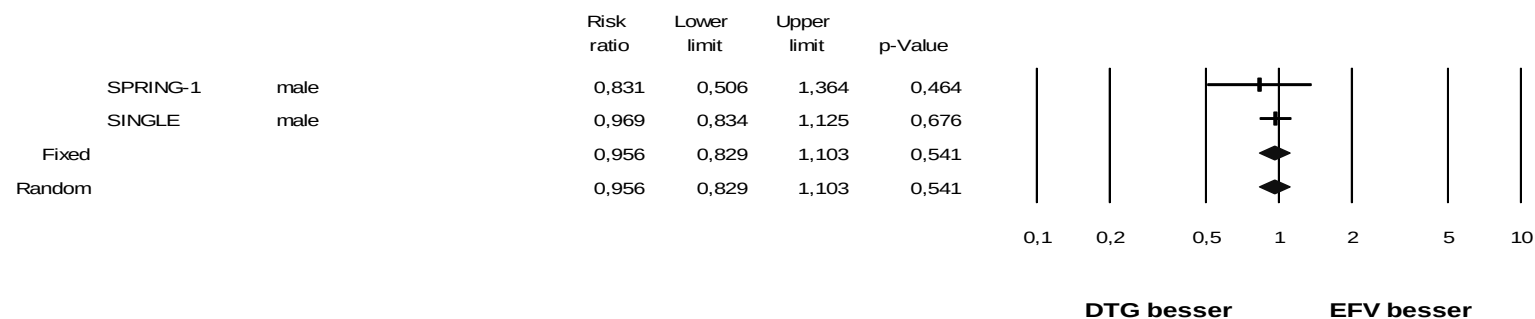
Tabelle 4-282: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Ethnizität: Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,14 [0,84-1,56] 0,400
Modell mit zufälligen Effekten	1,14 [0,84-1,56] 0,400
Ethnizität: Nicht-Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 14,0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,70 [0,44-1,13] 0,147
Modell mit zufälligen Effekten	0,64 [0,29-1,44] 0,283

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-56: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

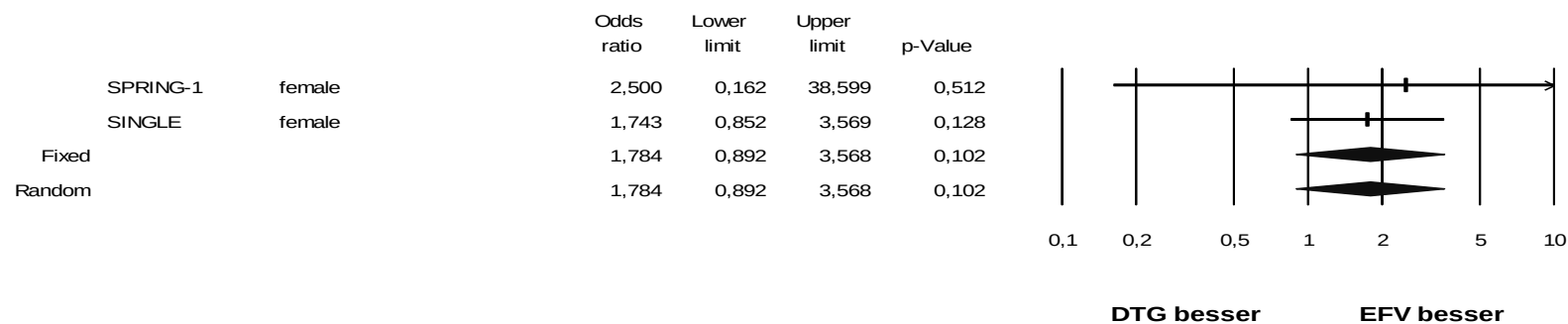
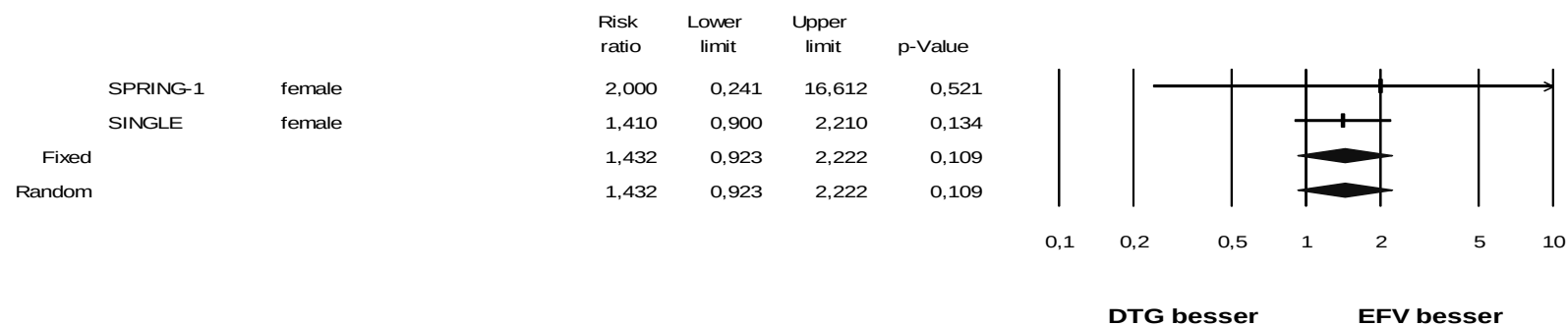
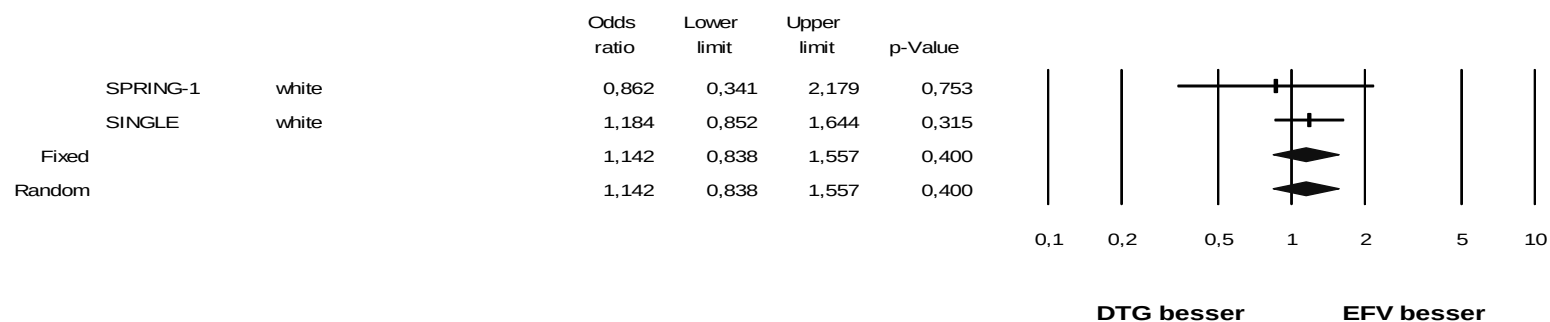
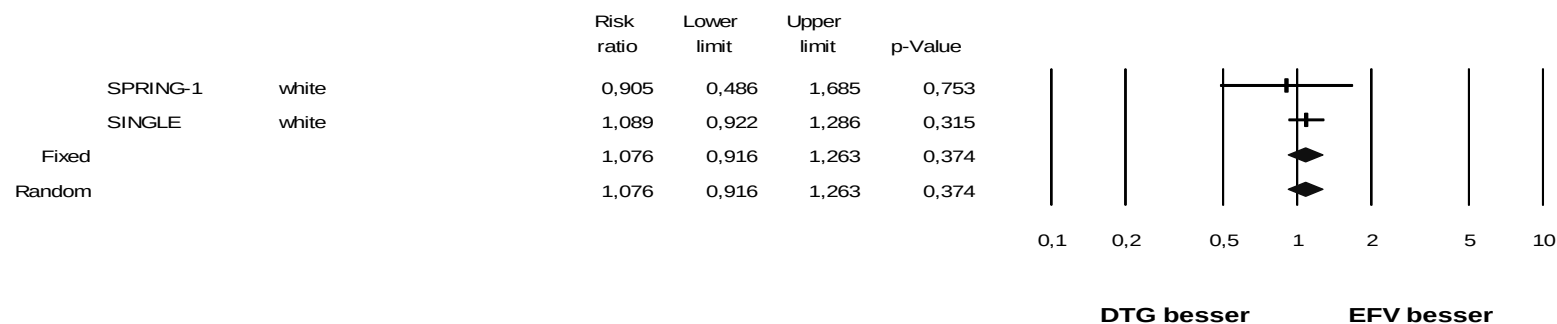
Heterogenität: I² Quadrat = 0%Heterogenität: I² Quadrat = 0%

Abbildung 4-57: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-58: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

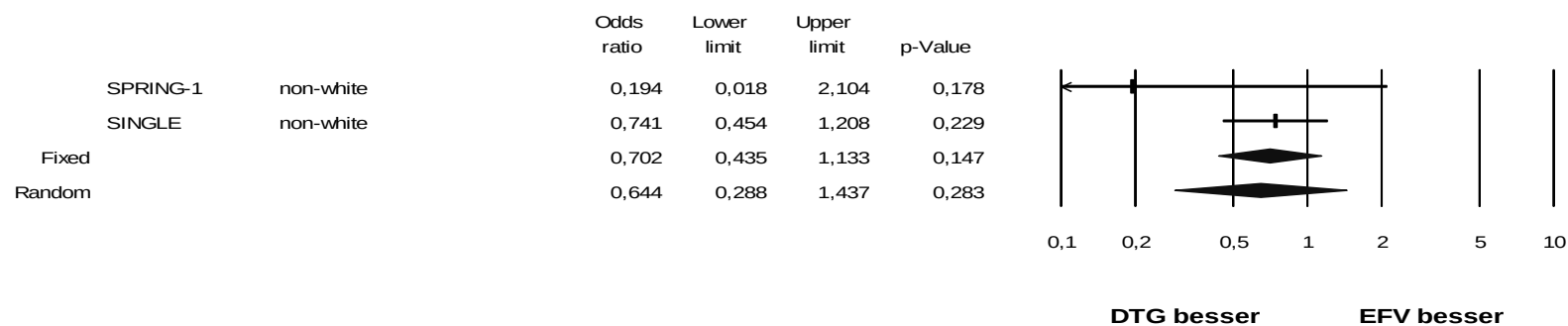
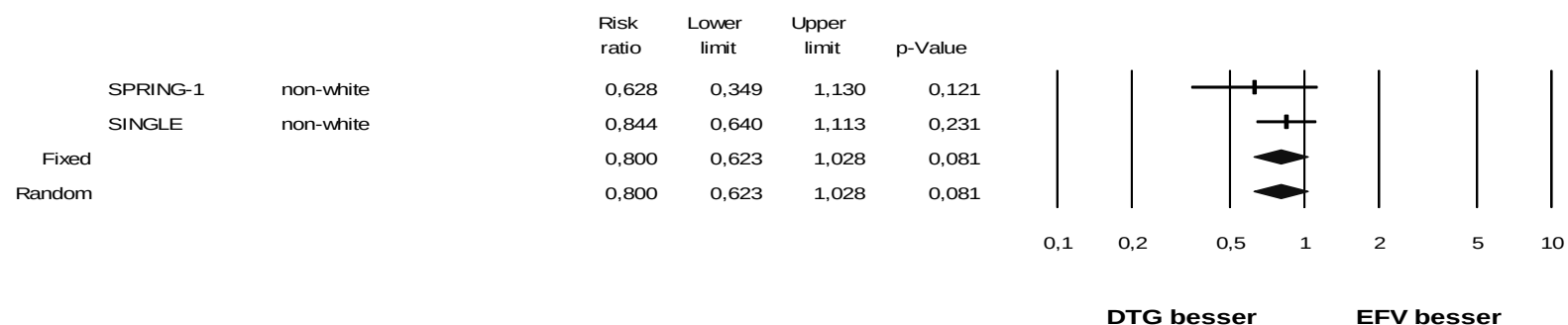
Heterogenität: I² Quadrat = 14,0%Heterogenität: I² Quadrat = 0%

Abbildung 4-59: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.11 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-283: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥36 Jahre	28	34	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	2 (1)	1 (0,5)	2,14 [0,19-23,78] 0,536	0,119
	≥36 Jahre	212	204	0 (0)	4 (2)	0,11 [0,01-1,96] 0,131	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	<50 Jahre	272	278	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥50 Jahre	85	84	0 (0)	0 (0)	n.d.	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SPRING-1 wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SAILING wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-284: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	1 (0,3)	5 (1)	0,20 [0,02-1,75] 0,146	0,180
	weiblich	67	63	1 (1)	0 (0)	2,87 [0,12-71,63] 0,522	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	108	124	0 (0)	0 (0)	n.d.	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SPRING-1 wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SAILING wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-285: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weißer	13	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	2 (0,7)	3 (1)	0,67 [0,11-4,02] 0,658	0,507
	Nicht-Weißer	130	133	0 (0)	2 (2)	0,20 [0,01-4,24] 0,303	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weißer	175	185	0 (0)	0 (0)	n.d.	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SPRING-1 wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SAILING wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-286: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	>100.000	12	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	2 (0,7)	3 (1)	0,68 [0,11-4,12] 0,678	0,483
	>100.000	134	131	0 (0)	2 (2)	0,19 [0,01-4,05] 0,289	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	≤50.000	250	255	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	>50.000	107	107	0 (0)	0 (0)	n.d.	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SPRING-1 wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SAILING wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet.

Meta-Analysen:

Meta-Analysen auf Ebene der Subgruppen wurden für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, da nur für eine Studie (SINGLE) Ereignisse berichtet wurden.

4.3.2.3.2.12 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-287: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥36 Jahre	28	34	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	2 (1)	1 (0,5)	2,14 [0,19-23,78] 0,536	0,119
	≥36 Jahre	212	204	0 (0)	4 (2)	0,11 [0,01-1,96] 0,131	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich,

bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SPRING-1 wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-288: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	1 (0,3)	5 (1)	0,20 [0,02-1,75] 0,146	0,180
	weiblich	67	63	1 (1)	0 (0)	2,87 [0,12-71,63] 0,522	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich,

bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SPRING-1 wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-289: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weiße	38	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weiße	13	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weiße	284	285	2 (0,7)	3 (1)	0,67 [0,11-4,02] 0,658	0,507
	Nicht-Weiße	130	133	0 (0)	2 (2)	0,20 [0,01-4,24] 0,303	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich,

bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SPRING-1 wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-290: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	>100.000	12	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	2 (0,7)	3 (1)	0,68 [0,11-4,12] 0,678	0,483
	>100.000	134	131	0 (0)	2 (2)	0,19 [0,01-4,05] 0,289	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SPRING-1 wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Meta-Analysen:

Meta-Analysen auf Ebene der Subgruppen wurden für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, da nur für eine Studie (SINGLE) Ereignisse berichtet wurden.

4.3.2.3.2.13 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 48“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-291: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	0 (0)	2 (13)	0,12 [0,01-2,76] 0,187	0,678
	≥36 Jahre	28	34	1 (4)	4 (12)	0,28 [0,03-2,64] 0,265	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	15 (7)	40 (19)	0,35 [0,19-0,66] 0,001	0,192
	≥36 Jahre	212	204	6 (3)	30 (15)	0,17 [0,07-0,42] <0,001	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	<50 Jahre	272	278	21 (8)	24 (9)	0,89 [0,48-1,63] 0,696	0,549
	≥50 Jahre	85	84	0 (0)	1 (1)	0,33 [0,01-8,12] 0,494	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-292: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	1 (2)	6 (14)	0,14 [0,02-1,25] 0,079	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	17 (5)	59 (17)	0,26 [0,15-0,46] <0,001	0,829
	weiblich	67	63	4 (6)	11 (17)	0,30 [0,09-0,998] 0,0497	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	12 (5)	13 (5)	0,88 [0,39-1,96] 0,748	0,958
	weiblich	108	124	9 (8)	12 (10)	0,85 [0,34-2,10] 0,722	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-293: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weiße	38	43	1 (3)	5 (12)	0,21 [0,02-1,84] 0,157	0,903
	Nicht-Weiße	13	7	0 (0)	1 (14)	0,16 [0,01-4,51] 0,282	
ING114467 (SINGLE)	Weiße	284	285	16 (6)	46 (16)	0,31 [0,17-0,56] <0,001	0,367
	Nicht-Weiße	130	133	5 (4)	24 (18)	0,18 [0,07-0,49] <0,001	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weiße	181	176	8 (4)	10 (6)	0,77 [0,30-1,99] 0,587	0,787
	Nicht-Weiße	175	185	13 (7)	15 (8)	0,91 [0,42-1,97] 0,810	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-294: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	1 (3)	4 (10)	0,23 [0,03-2,16] 0,199	0,834
	>100.000	12	11	0 (0)	2 (18)	0,15 [0,01-3,55] 0,241	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	16 (6)	49 (17)	0,30 [0,16-0,53] <0,001	0,529
	>100.000	134	131	5 (4)	21 (16)	0,20 [0,07-0,56] 0,002	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	≤50.000	250	255	14 (6)	17 (7)	0,83 [0,40-1,72] 0,618	0,949
	>50.000	107	107	7 (7)	8 (7)	0,87 [0,30-2,48] 0,789	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Alter:

Sowohl für die unter 36-Jährigen als auch für die ≥ 36 -Jährigen ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (OR=0,34 bzw. OR=0,18) zugunsten von DTG (jeweils bei einem I^2 von 0%).

Tabelle 4-295: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter <36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,34 [0,18-0,62] 0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,34 [0,18-0,62] 0,001
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,18 [0,08-0,42] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,18 [0,08-0,42] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

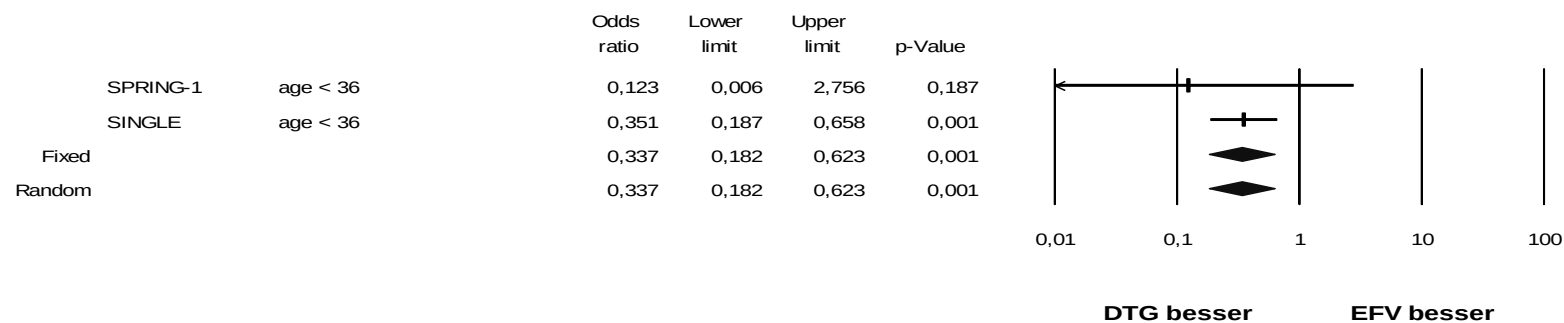
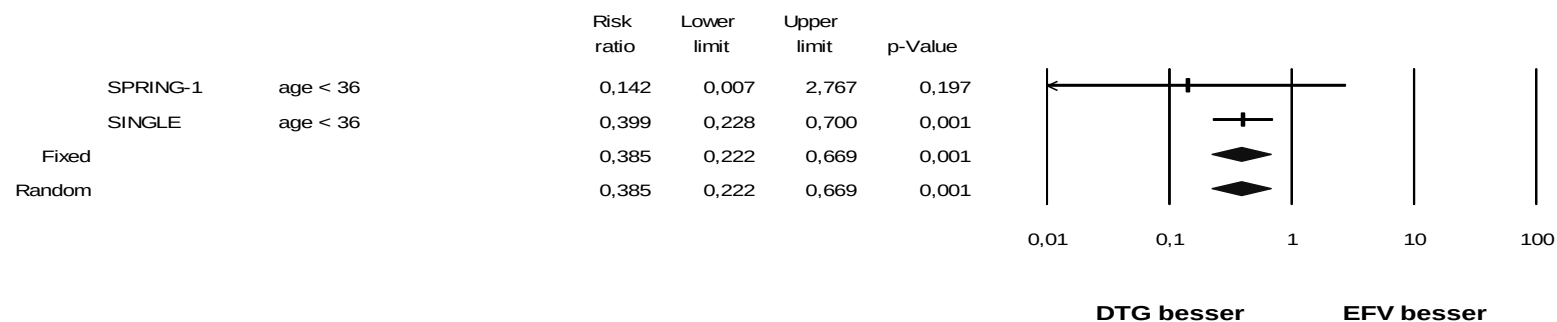
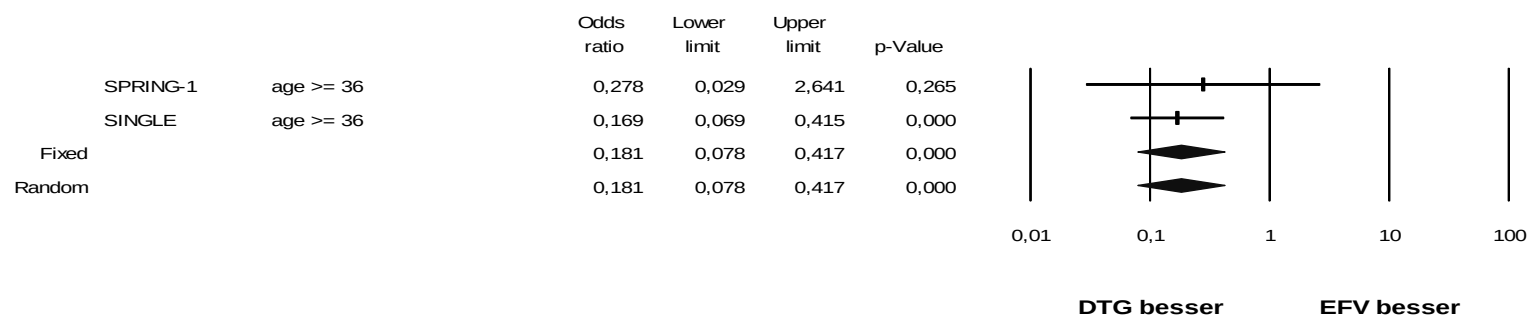
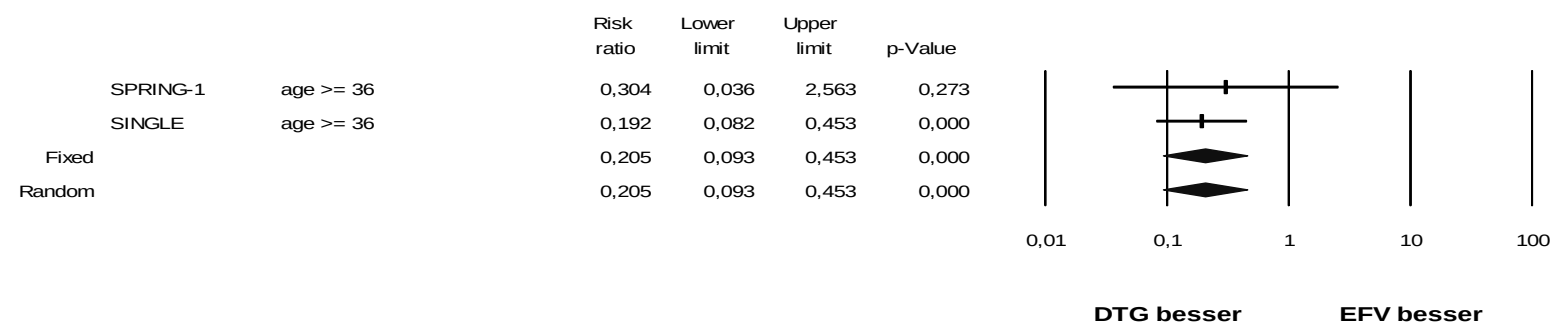
Heterogenität: I² Quadrat = 0%Heterogenität: I² Quadrat = 0%

Abbildung 4-60: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter <36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-61: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.14 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 96“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-296: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	1 (4)	2 (13)	0,32 [0,03-3,85] 0,368	0,718
	≥36 Jahre	28	34	1 (4)	6 (18)	0,17 [0,02-1,53] 0,115	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	17 (8)	41 (19)	0,39 [0,21-0,71] 0,002	0,629
	≥36 Jahre	212	204	12 (6)	33 (16)	0,31 [0,16-0,62] <0,001	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-297: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	2 (4)	8 (18)	0,21 [0,04-1,05] 0,057	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	24 (7)	63 (18)	0,35 [0,21-0,57] <0,001	0,875
	weiblich	67	63	5 (7)	11 (17)	0,38 [0,12-1,17] 0,091	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-298: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weiße	38	43	2 (5)	7 (16)	0,29 [0,06-1,47] 0,134	0,760
	Nicht-Weiße	13	7	0 (0)	1 (14)	0,16 [0,01-4,51] 0,282	
ING114467 (SINGLE)	Weiße	284	285	20 (7)	49 (17)	0,37 [0,21-0,63] <0,001	0,798
	Nicht-Weiße	130	133	9 (7)	25 (19)	0,32 [0,14-0,72] 0,006	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-299: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	2 (5)	4 (10)	0,47 [0,08-2,75] 0,404	0,277
	>100.000	12	11	0 (0)	4 (36)	0,07 [0,003-1,42] 0,083	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	20 (7)	51 (18)	0,36 [0,21-0,62] <0,001	0,911
	>100.000	134	131	9 (7)	23 (18)	0,34 [0,15-0,76] 0,009	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.2.3.2.15 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-300: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	0 (0)	2 (13)	0,12 [0,01-2,76] 0,187	0,284
	≥36 Jahre	28	34	1 (4)	1 (3)	1,22 [0,07-20,47] 0,889	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	2 (1)	6 (3)	0,35 [0,07-1,75] 0,200	0,915
	≥36 Jahre	212	204	3 (1,4)	9 (4)	0,31 [0,08-1,17] 0,083	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	<50 Jahre	272	278	16 (6)	8 (3)	2,11 [0,89-5,01] 0,091	0,420
	≥50 Jahre	85	84	3 (4)	3 (4)	0,99 [0,19-5,04] 0,988	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-301: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	1 (2)	3 (7)	0,31 [0,03-3,11] 0,320	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	5 (1)	12 (3)	0,42 [0,15-1,20] 0,106	0,463
	weiblich	67	63	0 (0)	3 (5)	0,13 [0,01-2,53] 0,177	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	18 (7)	9 (4)	1,98 [0,87-4,51] 0,102	0,338
	weiblich	108	124	1 (0,9)	2 (2)	0,57 [0,05-6,38] 0,648	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-302: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weiße	38	43	0 (0)	3 (7)	0,15 [0,01-3,01] 0,215	0,277
	Nicht-Weiße	13	7	1 (8)	0 (0)	1,80[0,07-50,10] 0,729	
ING114467 (SINGLE)	Weiße	284	285	3 (1)	7 (2)	0,42 [0,11-1,66] 0,217	0,603
	Nicht-Weiße	130	133	2 (2)	8 (6)	0,24 [0,05-1,17] 0,078	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	Weiße	181	176	9 (5)	6 (3)	1,98 [0,87-4,51] 0,102	0,338
	Nicht-Weiße	175	185	10 (6)	5 (3)	0,57 [0,05-6,38] 0,648	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-303: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	1 (3)	2 (5)	0,49 [0,04-5,60] 0,564	0,791
	>100.000	12	11	0 (0)	1 (9)	0,28 [0,01-7,62] 0,450	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	3 (1)	8 (3)	0,38 [0,10-1,44] 0,155	0,745
	>100.000	134	131	2 (1)	7 (5)	0,27 [0,06-1,32] 0,105	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	≤50.000	250	255	13 (5)	8 (3)	1,69 [0,69-4,16] 0,251	0,819
	>50.000	107	107	6 (6)	3 (3)	2,06 [0,50-8,46] 0,316	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.2.3.2.16 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-304: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	0 (0)	3 (19)	0,08[0,004-1,71] 0,107	0,146
	≥36 Jahre	28	34	2 (7)	2 (6)	1,23 [0,16-9,34] 0,841	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	3 (1)	7 (3)	0,45 [0,11-1,76] 0,249	0,842
	≥36 Jahre	212	204	4 (2)	10 (5)	0,37 [0,12-1,21] 0,100	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Die Subgruppenanalysen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Für SINGLE liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-305: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	2 (4)	4 (9)	0,47 [0,08-2,68] 0,392	0,797
	weiblich	6	6	0 (0)	1 (17)	0,28 [0,01-8,42] 0,465	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	7 (2)	14 (4)	0,50 [0,20-1,26] 0,143	0,390
	weiblich	67	63	0 (0)	3 (5)	0,13 [0,01-2,53] 0,177	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-306: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions - Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weiße	38	43	1 (3)	5 (12)	0,21 [0,02-1,84] 0,157	0,286
	Nicht-Weiße	13	7	1 (8)	0 (0)	1,80[0,07-50,10] 0,729	
ING114467 (SINGLE)	Weiße	284	285	5 (2)	9 (3)	0,55 [0,18-1,66] 0,289	0,407
	Nicht-Weiße	130	133	2 (2)	8 (6)	0,24 [0,05-1,17] 0,078	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-307: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	2 (5)	4 (10)	0,47 [0,08-2,75] 0,404	0,784
	>100.000	12	11	0 (0)	1 (9)	0,28 [0,01-7,62] 0,450	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	5 (2)	8 (3)	0,64 [0,21-1,97] 0,433	0,248
	>100.000	134	131	2 (9)	1 (7)	0,21 [0,04-0,97] 0,046	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.2.3.2.17 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 48“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-308: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥36 Jahre	28	34	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	1 (0,5)	1 (0,5)	1,07 [0,07-17,14] 0,965	0,718
	≥36 Jahre	212	204	4 (2)	2 (1)	1,94 [0,35-10,72] 0,446	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	<50 Jahre	272	278	8 (3)	11 (4)	0,74 [0,29-1,86] 0,516	0,499
	≥50 Jahre	85	84	2 (2)	5 (6)	0,38 [0,07-2,02] 0,257	

Quelle : (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-309: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	4 (1)	2 (0,6)	2,06 [0,38-11,34] 0,965	0,637
	weiblich	67	63	1 (1)	1 (2)	0,94 [0,06-15,35] 0,965	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	9 (4)	12 (5)	0,71 [0,29-1,71] 0,440	0,446
	weiblich	108	124	1 (0,9)	4 (3)	0,28 [0,03-2,55] 0,259	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-310: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weiße	38	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weiße	13	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weiße	284	285	2 (0,7)	1 (0,4)	2,01[0,18-22,34] 0,568	0,864
	Nicht-Weiße	130	133	3 (2)	2 (2)	1,55 [0,25-9,41] 0,636	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	Weiße	181	176	6 (3)	9 (5)	0,64 [0,22-1,83] 0,401	0,683
	Nicht-Weiße	175	185	3 (2)	7 (4)	0,44 [0,11-1,74] 0,244	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-311: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	>100.000	12	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	4 (1)	2 (0,7)	2,07 [0,38-11,41] 0,402	0,652
	>100.000	134	131	1 (0,7)	1 (0,8)	0,98 [0,06-13,79] 0,987	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	≤50.000	250	255	6 (2)	12 (5)	0,50 [0,18-1,35] 0,170	0,429
	>50.000	107	107	4 (4)	4 (4)	1,00 [0,24-4,11] 1,000	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.2.3.2.18 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 96“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-312: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥36 Jahre	28	34	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	1 (0,5)	1 (0,5)	1,07 [0,07-17,14] 0,965	0,936
	≥36 Jahre	212	204	5 (2)	4 (2)	1,21 [0,32-4,56] 0,781	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-313: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	5 (1)	3 (0,8)	1,72 [0,41-7,25] 0,460	0,361
	weiblich	67	63	1 (1)	2 (3)	0,46 [0,04-5,23] 0,533	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-314: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weißer	13	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	3 (1)	2 (0,7)	1,51 [0,25-9,11] 0,653	0,753
	Nicht-Weißer	130	133	3 (2)	3 (2)	1,02 [0,20-5,17] 0,977	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-315: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	>100.000	12	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	5 (2)	4 (1)	1,29 [0,34-4,86] 0,706	0,860
	>100.000	134	131	1 (0,7)	1 (0,8)	0,98 [0,06-15,79] 0,987	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.2.3.2.19 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 48“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-316: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥36 Jahre	28	34	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	4 (2)	3 (1)	1,43 [0,32-6,46] 0,644	0,707
	≥36 Jahre	212	204	4 (2)	4 (2)	0,96 [0,24-3,90] 0,956	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	<50 Jahre	272	278	1 (0,4)	2 (0,7)	0,51 [0,05-5,65] 0,583	0,827
	≥50 Jahre	85	84	0 (0)	1 (1)	0,33 [0,01-8,12] 0,494	

Quelle (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-317: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	6 (2)	5 (1)	1,24 [0,37-4,09] 0,729	0,817
	weiblich	67	63	2 (3)	2 (3)	0,94 [0,13-6,87] 0,950	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	1 (0,4)	2 (0,8)	0,48 [0,04-5,28] 0,545	0,913
	weiblich	108	124	0 (0)	1 (0,8)	0,38 [0,02-9,41] 0,554	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-318: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weiße	38	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weiße	13	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weiße	284	285	7 (2)	5 (2)	1,42 [0,44-4,51] 0,557	0,453
	Nicht-Weiße	130	133	1 (0,8)	2 (2)	0,51 [0,05-5,67] 0,582	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	Weiße	181	176	1 (0,6)	1 (0,6)	0,97 [0,06-15,66] 0,984	0,465
	Nicht-Weiße	175	185	0 (0)	2 (1)	0,21 [0,01-4,39] 0,314	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-319: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	>100.000	12	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	6 (2)	6 (2)	1,03 [0,33-3,23] 0,961	0,634
	>100.000	134	131	2 (1)	1 (0,8)	1,97 [0,18-21,99] 0,582	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	≤50.000	250	255	1 (0,4)	3 (1)	0,34 [0,04-3,27] 0,348	-
	>50.000	107	107	0 (0)	0 (0)	n.d.	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING sind nur in der Gruppe mit Baseline Viruslast ≤50.000 Kopien/ml Ereignisse aufgetreten. Es kann somit kein Interaktions-p-Wert angegeben werden.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.2.3.2.20 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 96“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-320: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥36 Jahre	28	34	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	2 (1)	5 (2)	1,42 [0,08-2,19] 0,303	0,737
	≥36 Jahre	212	204	2 (0,9)	3 (1)	0,64 [0,11-3,86] 0,625	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-321: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	3 (0,9)	6 (02)	0,51 [0,13-2,05] 0,342	0,946
	weiblich	67	63	1 (1)	2 (3)	0,46 [0,04-5,23] 0,533	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-322: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weiße	38	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weiße	13	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weiße	284	285	3 (1)	6 (2)	0,50 [0,12-2,01] 0,325	0,987
	Nicht-Weiße	130	133	1 (0,8)	2 (2)	0,51 [0,05-5,67] 0,582	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-323: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	>100.000	12	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	3 (1)	7 (2)	0,44 [0,11-1,70] 0,231	0,608
	>100.000	134	131	1 (0,7)	1 (0,8)	0,98 [0,06-15,79] 0,987	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.2.3.2.21 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 48“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-324: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	6 (26)	9 (56)	0,28 [0,07-1,07] 0,062	0,421
	≥36 Jahre	28	34	6 (21)	11 (32)	0,57 [0,18-1,81] 0,340	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	51 (25)	107 (50)	0,34 [0,23-0,52] <0,001	0,767
	≥36 Jahre	212	204	60 (28)	105 (51)	0,37 [0,25-0,56] <0,001	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	<50 Jahre	272	278	47 (17)	49 (18)	0,98 [0,63-1,52] 0,915	0,044
	≥50 Jahre	85	84	10 (12)	22 (26)	0,38 [0,17-0,85] 0,019	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant. Der Effekt für die Gruppe der ≥ 50 -Jährigen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, für die Gruppe der < 50 -Jährigen ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-325: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	10 (22)	17 (39)	0,45 [0,18-1,15] 0,095	0,940
	weiblich	6	6	2 (33)	3 (50)	0,50 [0,05-5,15] 0,560	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	84 (24)	190 (53)	0,28 [0,20-0,39] <0,001	<0,001
	weiblich	67	63	27 (40)	22 (35)	1,26 [0,62-2,56] 0,527	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	44 (18)	49 (21)	0,83 [0,53-1,30] 0,413	0,548
	weiblich	108	124	13 (12)	22 (18)	0,64 [0,30-1,33] 0,229	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Für SINGLE ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant. Der Effekt bei den männlichen Patienten ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den Frauen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-326: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	7 (18)	19 (44)	0,29 [0,10-0,79] 0,016	0,052
	Nicht-Weißer	13	7	5 (38)	1 (14)	3,75[0,34-41,08] 0,279	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	75 (26)	145 (51)	0,35 [0,24-0,49] <0,001	0,717
	Nicht-Weißer	130	133	36 (28)	66 (50)	0,39 [0,23-0,65] <0,001	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	33 (18)	28 (16)	1,18 [0,68-2,05] 0,560	0,042
	Nicht-Weißer	175	185	24 (14)	43 (23)	0,53 [0,30-0,91] 0,022	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Der Effekt für die Gruppe der Weißen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, für die Gruppe der Nicht-Weißen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant. Der Effekt für die Gruppe der Nicht-Weißen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, für die Gruppe der Weißen ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-327: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	10 (26)	17 (44)	0,45 [0,17-1,16] 0,099	0,876
	>100.000	12	11	2 (17)	3 (27)	0,53 [0,07-4,01] 0,541	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	76 (27)	153 (53)	0,33 [0,23-0,47] <0,001	0,393
	>100.000	134	131	5 (4)	21 (16)	0,43 [0,26-0,72] 0,001	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	≤50.000	250	255	40 (16)	55 (22)	0,69 [0,44-1,08] 0,111	0,322
	>50.000	107	107	17 (16)	16 (15)	1,07 [0,51-2,26] 0,850	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

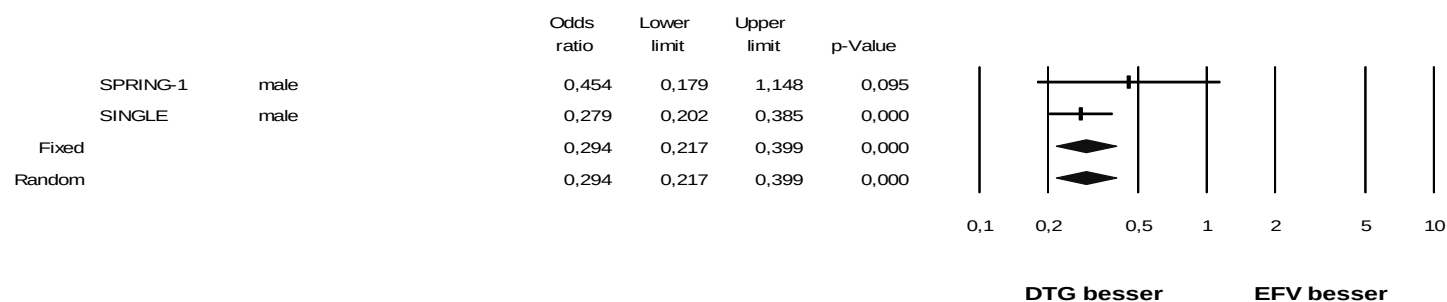
Meta-Analyse für Subgruppen nach Geschlecht:

Für die Gruppe der männlichen Patienten ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (OR=0,29) zugunsten DTG (bei einem I^2 von 0%). Für die Frauen zeigt sich (bei einem I^2 von 0%) kein statistisch signifikanter Effekt.

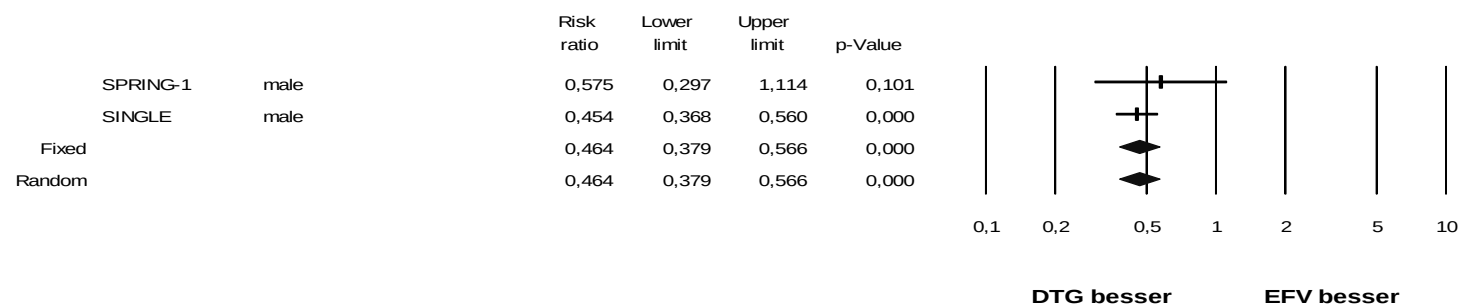
Tabelle 4-328: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,29 [0,22-0,40] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,29 [0,22-0,40] <0,001
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,16 [0,59-2,30] 0,664
Modell mit zufälligen Effekten	1,16 [0,59-2,30] 0,664

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

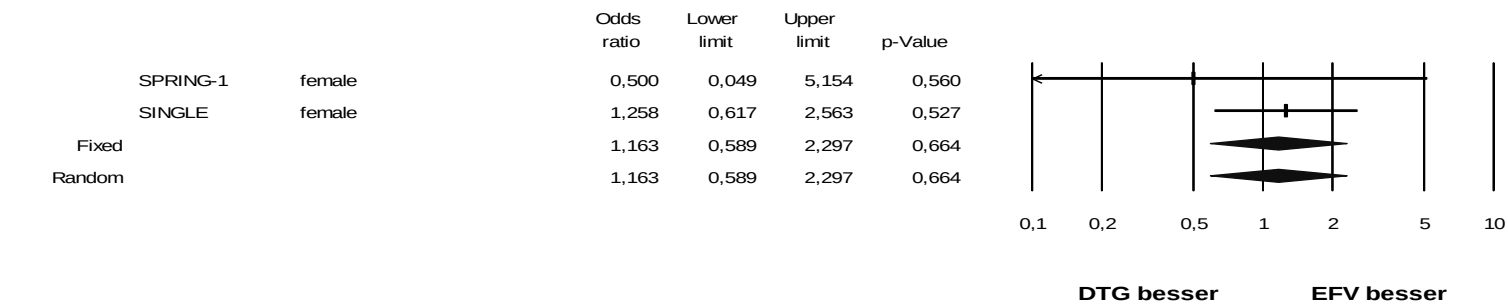


Heterogenität: I Quadrat = 0%

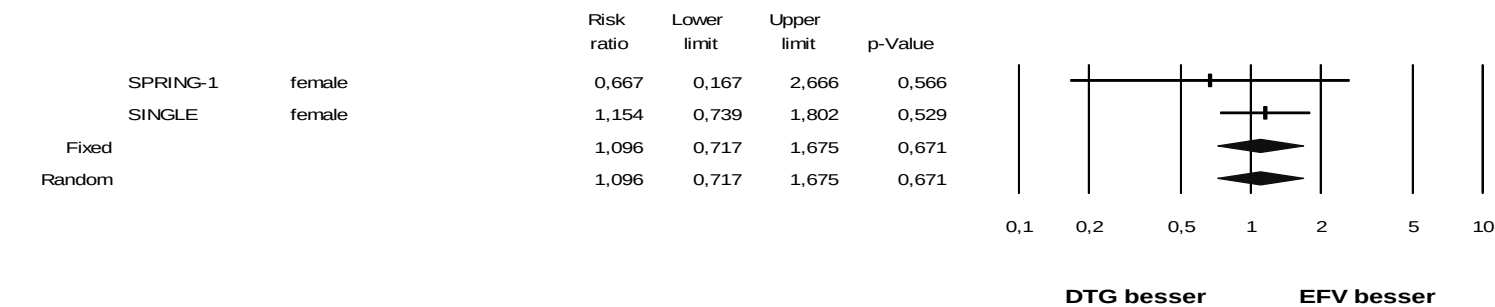


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-62: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-63: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.22 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 96“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-329: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	7 (30)	9 (56)	0,34 [0,09-1,29] 0,112	0,667
	≥36 Jahre	28	34	6 (21)	12 (35)	0,50 [0,16-1,57] 0,235	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	57 (28)	117 (54)	0,33 [0,22-0,50] <0,001	0,596
	≥36 Jahre	212	204	64 (30)	108 (53)	0,38 [0,26-0,58] <0,001	

Quelle (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-330: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	11 (24)	18 (41)	0,47 [0,19-1,16] 0,100	0,958
	weiblich	6	6	2 (33)	3 (50)	0,50 [0,05-5,15] 0,560	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	94 (27)	202 (57)	0,28 [0,21-0,39] <0,001	<0,001
	weiblich	67	63	27 (40)	23 (37)	1,17 [0,58-2,38] 0,657	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant. Der Effekt bei den männlichen Patienten ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den Frauen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-331: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	8 (21)	20 (47)	0,31 [0,12-0,82] 0,019	0,058
	Nicht-Weißer	13	7	5 (38)	1 (14)	3,75[0,34-41,08] 0,279	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	79 (28)	155 (54)	0,32 [0,23-0,46] <0,001	0,312
	Nicht-Weißer	130	133	42 (32)	69 (52)	0,44 [0,27-0,73] 0,001	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Der Effekt für die Gruppe der Weißen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, für die Gruppe Nicht-Weißen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Für SINGLE ist der Interaktions-p-Wert nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-332: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	11 (28)	18 (46)	0,46 [0,18-1,17] 0,104	0,894
	>100.000	12	11	2 (17)	3 (27)	0,53 [0,07-4,01] 0,541	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	84 (30)	161 (56)	0,34 [0,24-0,48] <0,001	0,597
	>100.000	134	131	37 (28)	64 (49)	0,40 [0,24-0,67] <0,001	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

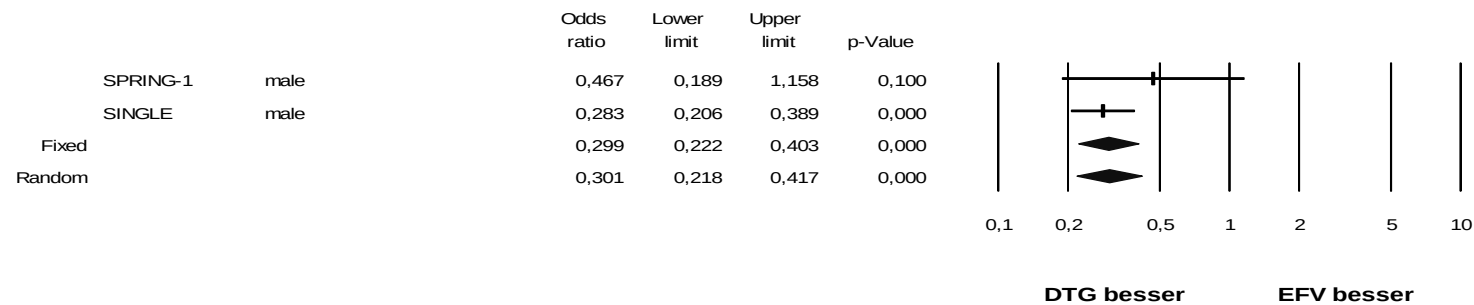
Meta-Analyse für Subgruppen nach Geschlecht:

Für die Gruppe der männlichen Patienten ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (OR=0,30) zugunsten DTG (bei geringer Heterogenität). Für die Frauen zeigt sich (bei einem I^2 von 0%) kein statistisch signifikanter Effekt.

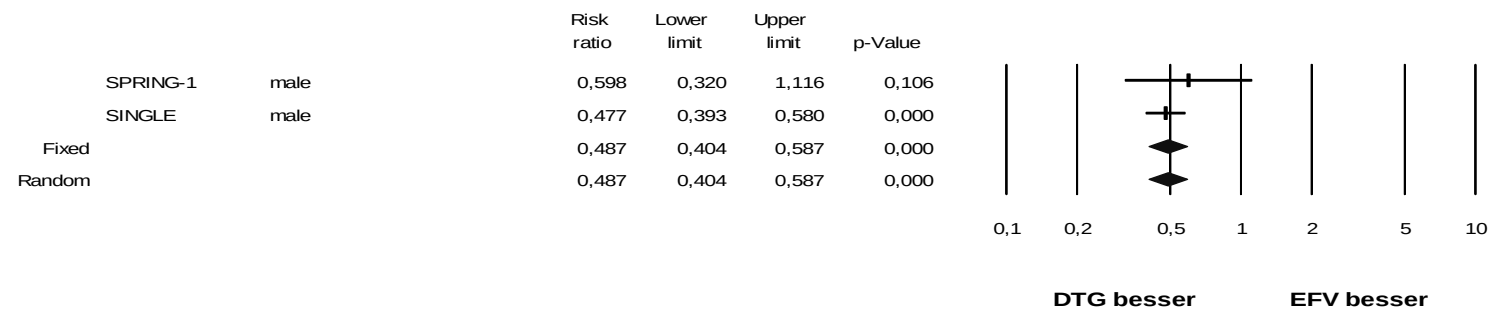
Tabelle 4-333: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 4,1\%$	
Modell mit festen Effekten	0,30 [0,22-0,40] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,30 [0,22-0,42] <0,001
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,09 [0,56-2,15] 0,798
Modell mit zufälligen Effekten	1,09 [0,56-2,15] 0,798

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall



Heterogenität: I Quadrat = 4,1%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-64: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

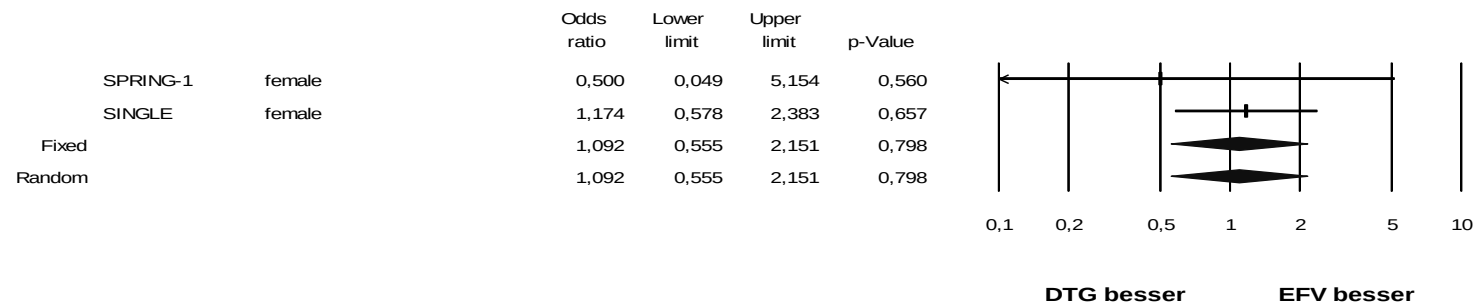
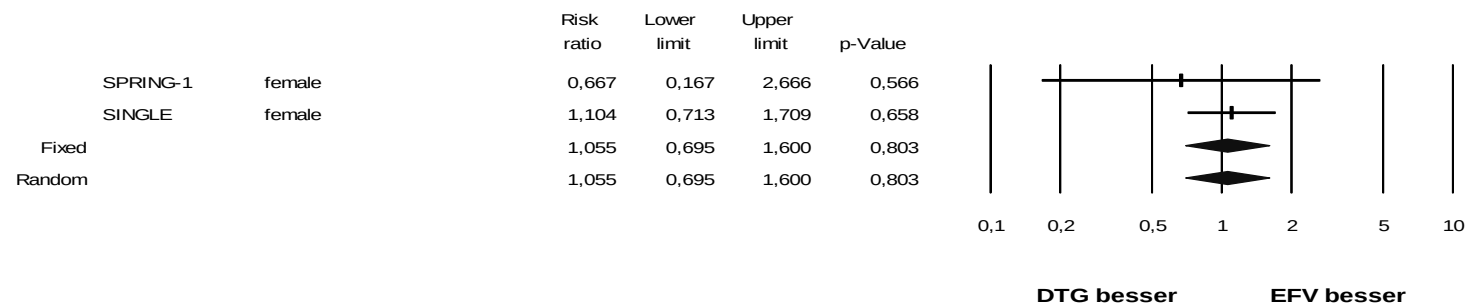
Heterogenität: I² Quadrat = 0%Heterogenität: I² Quadrat = 0%

Abbildung 4-65: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.23 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-334: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	3 (13)	4 (25)	0,45 [0,09-2,37] 0,346	0,688
	≥36 Jahre	28	34	3 (11)	10 (29)	0,29 [0,07-1,18] 0,083	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	67 (33)	81 (38)	0,82 [0,55-1,23] 0,337	0,099
	≥36 Jahre	212	204	58 (27)	87 (43)	0,51 [0,34-0,76] 0,001	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	<50 Jahre	272	278	30 (11)	24 (9)	1,31 [0,75-2,31] 0,346	0,952
	≥50 Jahre	85	84	10 (12)	8 (10)	1,27 [0,47-3,39] 0,637	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt bei den ≥36-Jährigen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den unter 36-Jährigen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-335: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	6 (13)	13 (30)	0,37 [0,13-1,08] 0,068	0,885
	weiblich	6	6	0 (0)	1 (17)	0,33 [0,02-6,86] 0,476	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	107 (31)	153 (31)	0,59 [0,43-0,81] <0,001	0,114
	weiblich	67	63	18 (27)	15 (24)	1,18 [0,53-2,60] 0,689	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	31 (12)	18 (8)	1,74 [0,94-3,20] 0,076	0,104
	weiblich	108	124	9 (8)	14 (11)	0,71 [0,30-1,72] 0,454	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt bei den männlichen Patienten ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den Frauen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-336: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	4 (11)	12 (28)	0,30 [0,09-1,04] 0,058	0,757
	Nicht-Weißer	13	7	2 (15)	2 (29)	0,46 [0,05-4,21] 0,488	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	89 (31)	119 (42)	0,64 [0,45-0,90] 0,010	0,843
	Nicht-Weißer	130	133	36 (28)	48 (36)	0,68 [0,40-1,14] 0,145	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	25 (14)	13 (7)	2,01 [0,99-4,07] 0,053	0,079
	Nicht-Weißer	175	185	15 (9)	19 (10)	0,82 [0,40-1,67] 0,022	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt für die Gruppe der Nicht-Weißen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, für die Gruppe der Weißen ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-337: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	4 (10)	14 (36)	0,20 [0,06-0,69] 0,011	0,056
	>100.000	12	11	2 (17)	0 (0)	4,62 [0,25-86,72] 0,307	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	91 (33)	119 (41)	0,68 [0,49-0,96] 0,030	0,567
	>100.000	134	131	34 (25)	49 (37)	0,57 [0,34-0,96] 0,036	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	≤50.000	250	255	27 (11)	19 (7)	1,50 [0,81-2,78] 0,193	0,435
	>50.000	107	107	13 (12)	13 (12)	1,00 [0,44-2,27] 1,000	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Der Effekt bei der Gruppe mit ≤100.000 Kopien/ml ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei der Gruppe mit >100.000 Kopien/ml liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keine Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Alter und Geschlecht:

Für die Gruppe der ≥ 36 -Jährigen liegt in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (OR=0,79) zugunsten von DTG vor (bei einem I^2 von 0%). Für die Gruppe der unter 36-Jährigen liegt kein statistisch signifikanter Effekt in der Meta-Analyse vor.

Tabelle 4-338: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter <36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,79 [0,54-1,17] 0,248
Modell mit zufälligen Effekten	0,79 [0,54-1,17] 0,248
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,49 [0,33-0,72] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,49 [0,33-0,72] <0,001

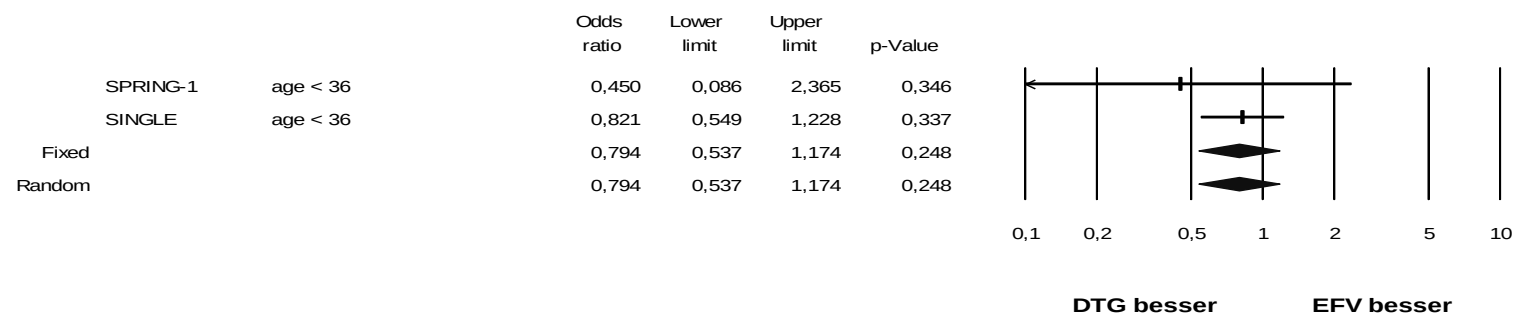
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Für die Gruppe der männlichen Patienten liegt in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (OR=0,57) zugunsten von DTG vor (bei einem I^2 von 0%). Für die Frauen liegt kein statistisch signifikanter Effekt in der Meta-Analyse vor.

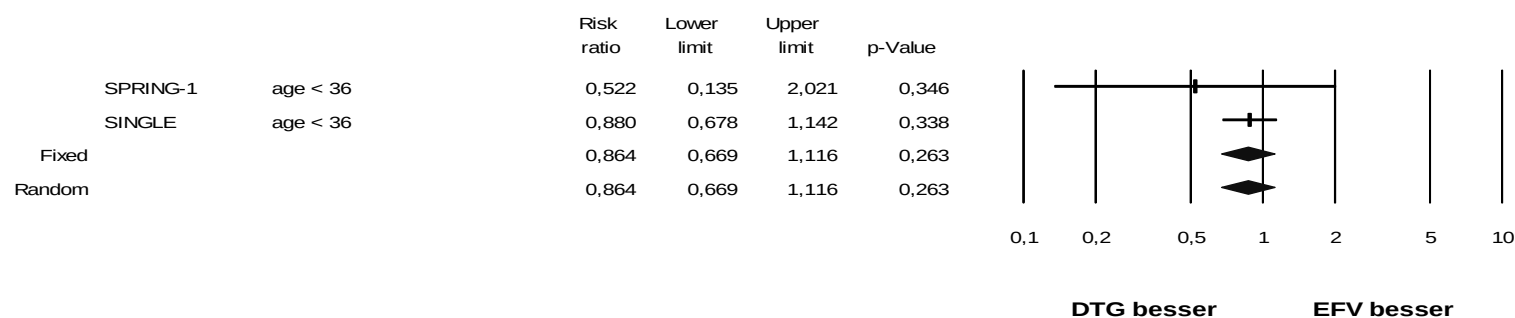
Tabelle 4-339: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,57 [0,42-0,77] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,57 [0,42-0,77] <0,001
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,09 [0,51-2,36] 0,823
Modell mit zufälligen Effekten	1,09 [0,51-2,36] 0,823

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-66: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter <36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

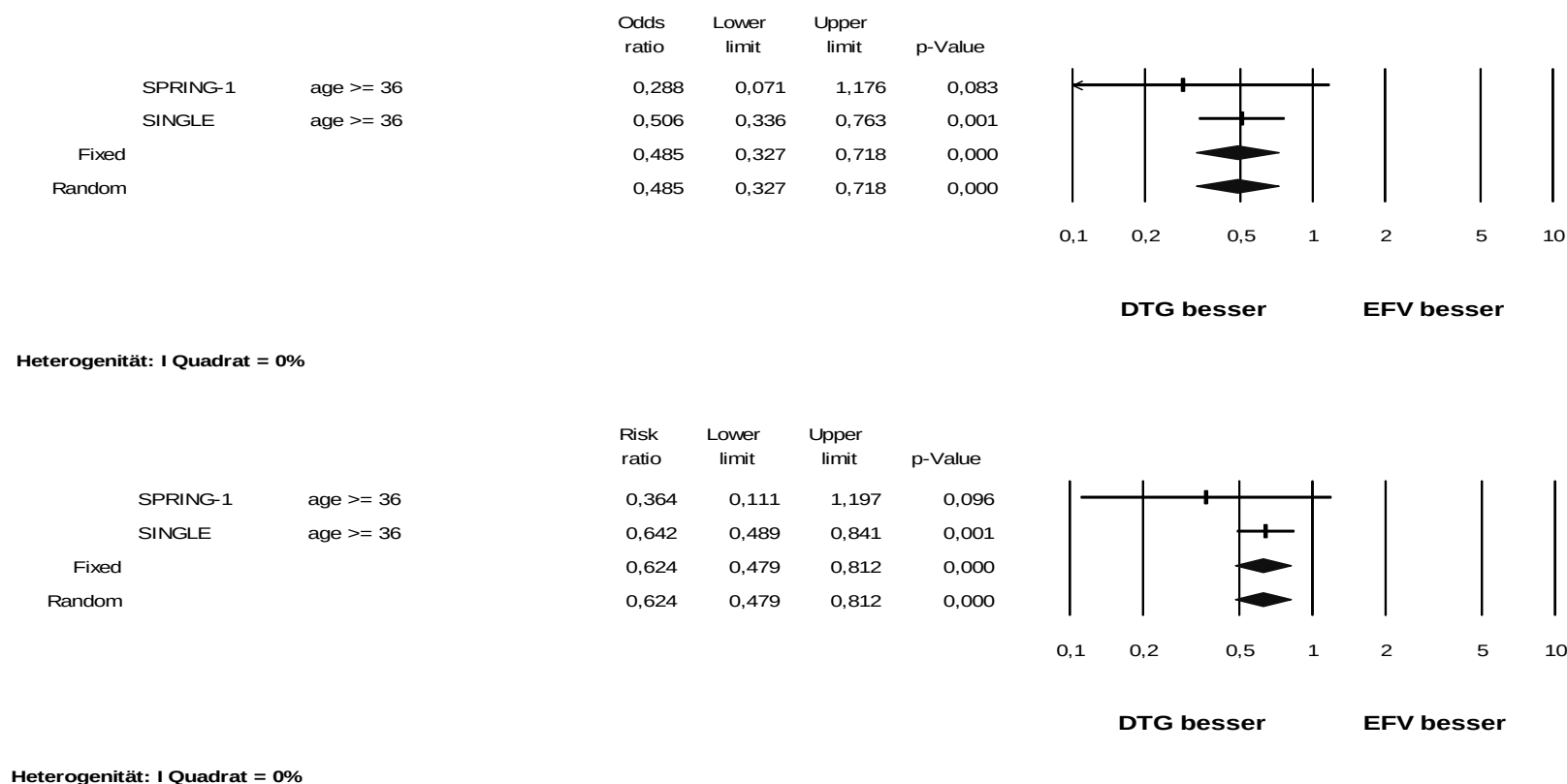
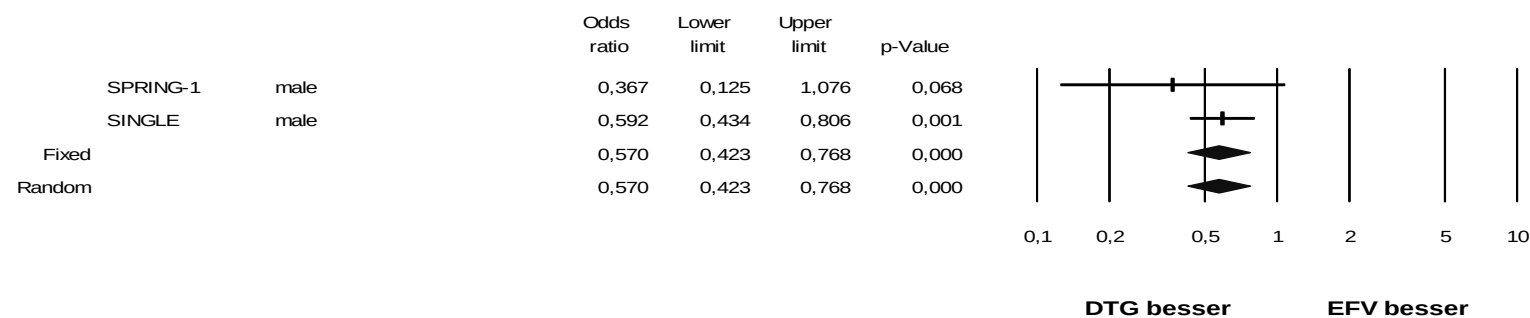
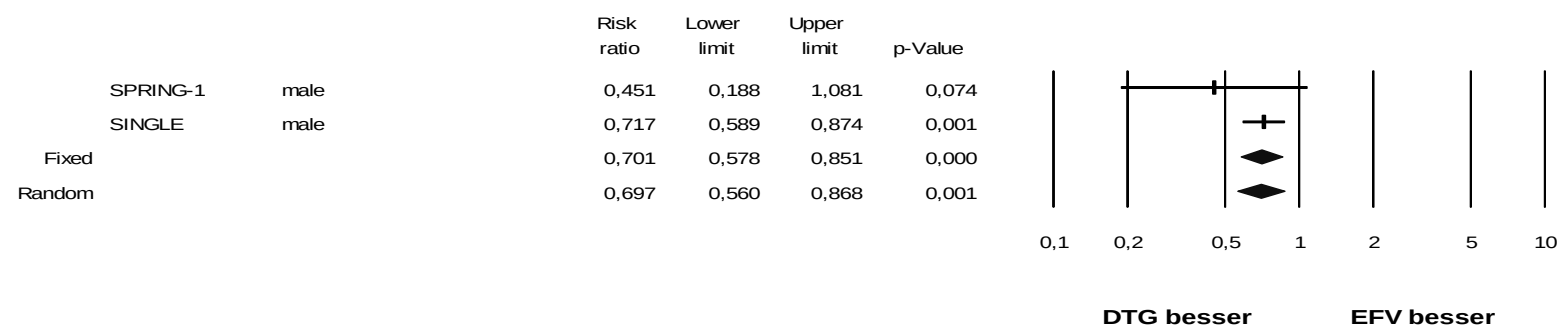


Abbildung 4-67: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

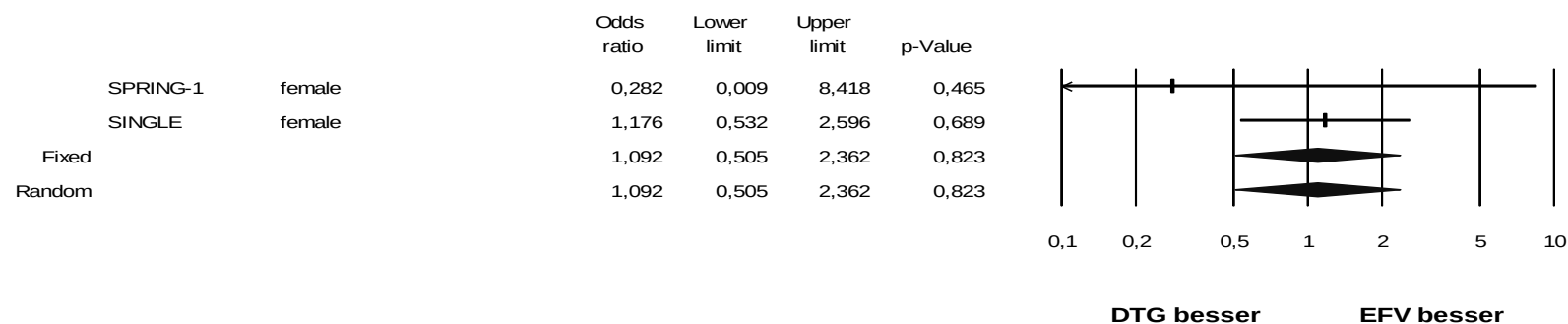


Heterogenität: I Quadrat = 0%

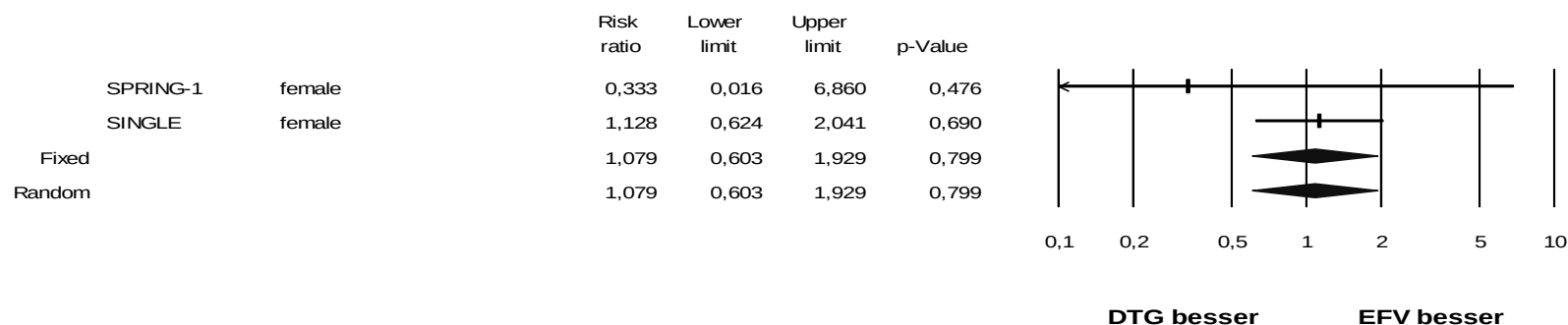


Heterogenität: I Quadrat = 2,9%

Abbildung 4-68: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-69: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.24 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-340: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	6 (26)	7 (44)	0,45 [0,12-1,76] 0,254	0,677
	≥36 Jahre	28	34	4 (14)	12 (35)	0,31 [0,09-1,09] 0,068	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	76 (38)	87 (40)	0,89 [0,60-1,31] 0,552	0,148
	≥36 Jahre	212	204	68 (32)	91 (38)	0,59 [0,39-0,87] 0,009	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt bei den ≥36-Jährigen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den unter 36-Jährigen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-341: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	9 (20)	17 (39)	0,40 [0,15-1,03] 0,057	0,996
	weiblich	6	6	1 (17)	2 (33)	0,40 [0,03-6,18] 0,512	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	125 (36)	161 (45)	0,68 [0,50-0,92] 0,013	0,285
	weiblich	67	63	19 (28)	17 (27)	1,07 [0,50-2,31] 0,861	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-342: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weiße	38	43	7 (18)	16 (37)	0,38 [0,14-1,06] 0,066	0,966
	Nicht-Weiße	13	7	3 (23)	3 (43)	0,40 [0,06-2,89] 0,364	
ING114467 (SINGLE)	Weiße	284	285	105 (37)	125 (44)	0,75 [0,54-1,05] 0,094	0,707
	Nicht-Weiße	130	133	39 (30)	52 (39)	0,67 [0,40-1,11] 0,122	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-343: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	8 (21)	18 (46)	0,30 [0,11-0,82] 0,019	0,176
	>100.000	12	11	2 (17)	1 (9)	2,00 [0,16-25,76] 0,595	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	104 (37)	127 (44)	0,75 [0,54-1,05] 0,092	0,712
	>100.000	134	131	40 (30)	51 (39)	0,67 [0,40-1,11] 0,120	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Der Effekt bei der Gruppe mit ≤100.000 Kopien/ml ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei der Gruppe mit >100.000 Kopien/ml liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

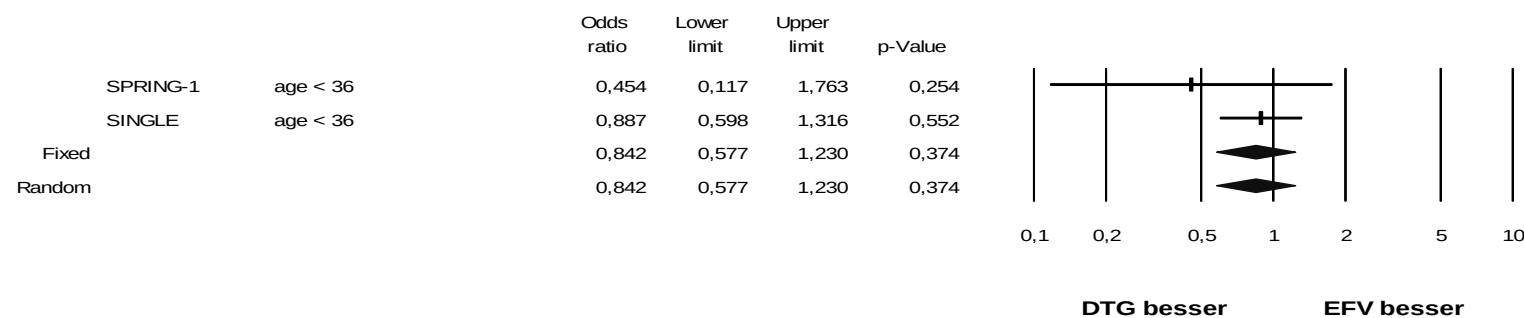
Meta-Analyse für Subgruppen nach Alter:

Für die Gruppe der ≥36-Jährigen liegt in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (OR=0,55) zugunsten von DTG vor (bei einem I^2 von 0%). Für die Gruppe der unter 36-Jährigen liegt kein statistisch signifikanter Effekt in der Meta-Analyse vor.

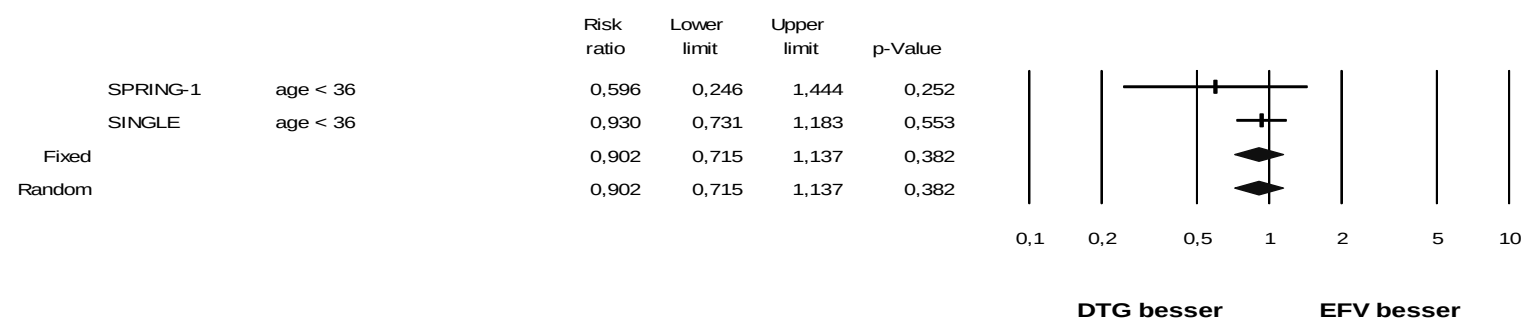
Tabelle 4-344: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter <36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,84 [0,58-1,23] 0,374
Modell mit zufälligen Effekten	0,84 [0,58-1,23] 0,374
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,55 [0,38-0,81] 0,002
Modell mit zufälligen Effekten	0,55 [0,38-0,81] 0,002

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-70: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter <36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

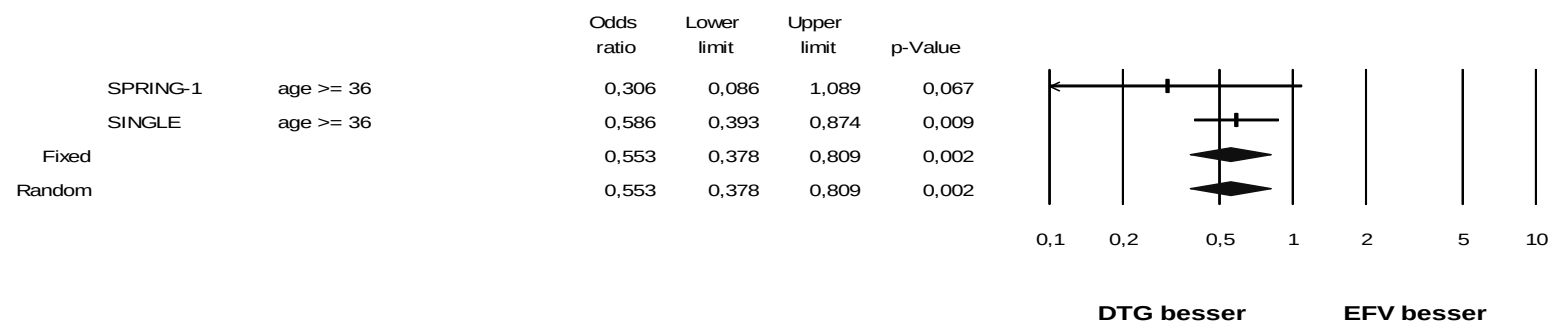
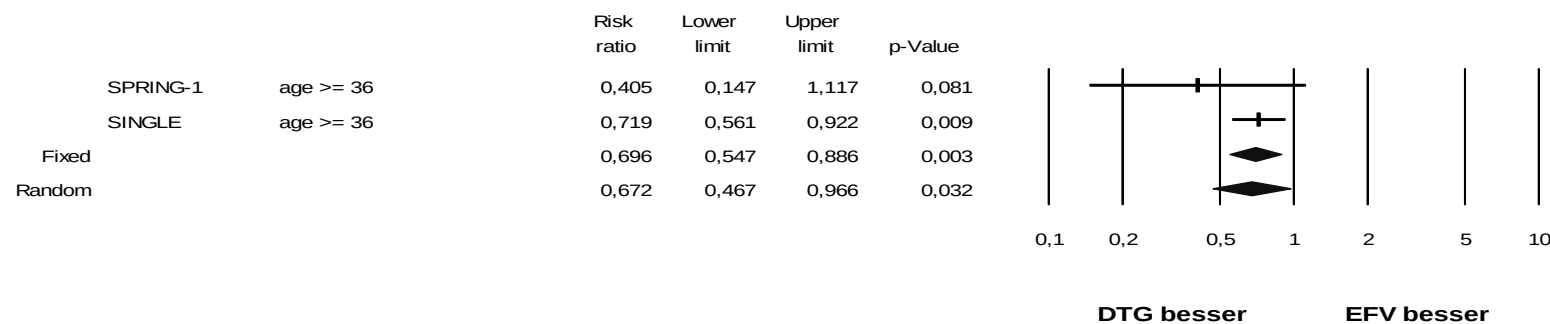
Heterogenität: I² Quadrat = 0%Heterogenität: I² Quadrat = 13,9%

Abbildung 4-71: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.25 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-345: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	5 (22)	6 (38)	0,46 [0,11-1,91] 0,287	0,343
	≥36 Jahre	28	34	4 (14)	4 (12)	1,25 [0,28-5,53] 0,769	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	36 (18)	40 (19)	0,95 [0,58-1,56] 0,836	0,618
	≥36 Jahre	212	204	48 (23)	42 (21)	1,13 [0,71-1,80] 0,611	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	<50 Jahre	272	278	38 (14)	53 (19)	0,69 [0,44-1,09] 0,109	0,812
	≥50 Jahre	85	84	13 (15)	19 (23)	0,62 [0,28-1,35] 0,227	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-346: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	7 (16)	8 (18)	0,83 [0,27-2,52] 0,741	0,890
	weiblich	6	6	2 (33)	2 (33)	1,00 [0,09-11,03] 1,000	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	65 (19)	72 (20)	0,91 [0,63-1,32] 0,618	0,080
	weiblich	67	63	19 (28)	10 (16)	2,10 [0,89-4,96] 0,091	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	33 (13)	44 (18)	0,67 [0,41-1,10] 0,115	0,966
	weiblich	108	124	18 (17)	28 (23)	0,69 [0,36-1,32] 0,261	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-347: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	5 (13)	9 (21)	0,57 [0,17-1,89] 0,360	0,264
	Nicht-Weißer	13	7	4 (31)	1 (14)	2,67 [0,24-30,07] 0,428	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	59 (21)	58 (20)	1,03 [0,68-1,54] 0,901	0,890
	Nicht-Weißer	130	133	25 (19)	24 (18)	1,08 [0,58-2,01] 0,805	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	20 (11)	28 (16)	0,66 [0,36-1,22] 0,181	0,904
	Nicht-Weißer	175	185	31 (18)	44 (24)	0,69 [0,41-1,16] 0,158	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-348: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	8 (21)	9 (23)	0,86 [0,29-2,52] 0,784	0,972
	>100.000	12	11	1 (8)	1 (9)	0,91 [0,05-16,54] 0,949	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	58 (21)	54 (19)	1,13 [0,75-1,71] 0,557	0,508
	>100.000	134	131	26 (19)	28 (21)	0,89 [0,49-1,61] 0,691	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	≤50.000	250	255	37 (15)	51 (20)	0,70 [0,44-1,11] 0,125	0,789
	>50.000	107	107	14 (13)	21 (20)	0,62 [0,30-1,29] 0,198	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Geschlecht:

Weder für die männlichen noch für die weiblichen Patienten ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (jeweils bei einem I^2 von 0%).

Tabelle 4-349: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,90 [0,63-1,28] 0,563
Modell mit zufälligen Effekten	0,90 [0,63-1,28] 0,563
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,93 [0,86-4,33] 0,112
Modell mit zufälligen Effekten	1,93 [0,86-4,33] 0,112

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

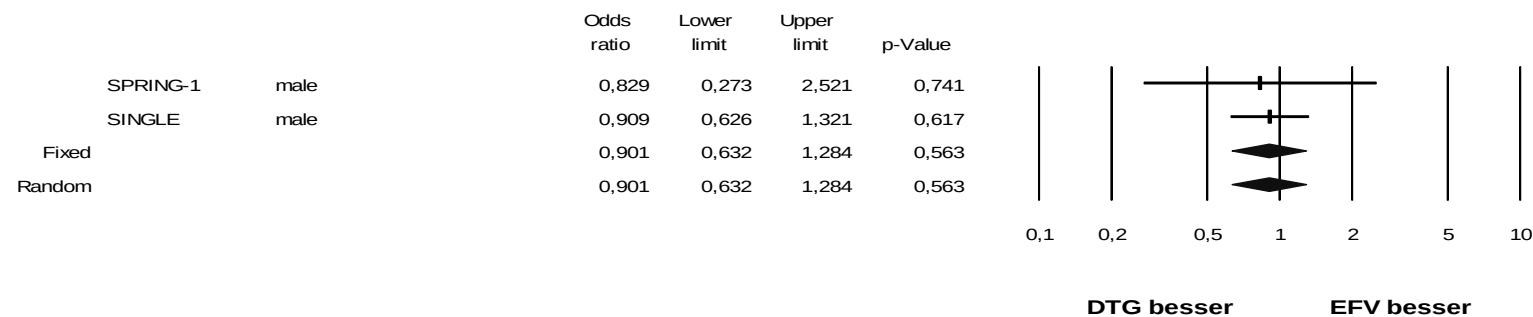
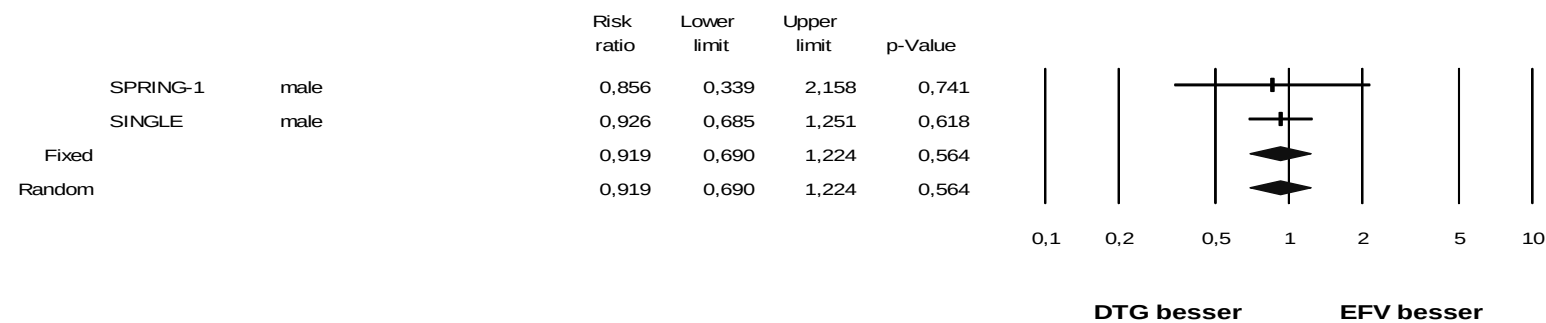
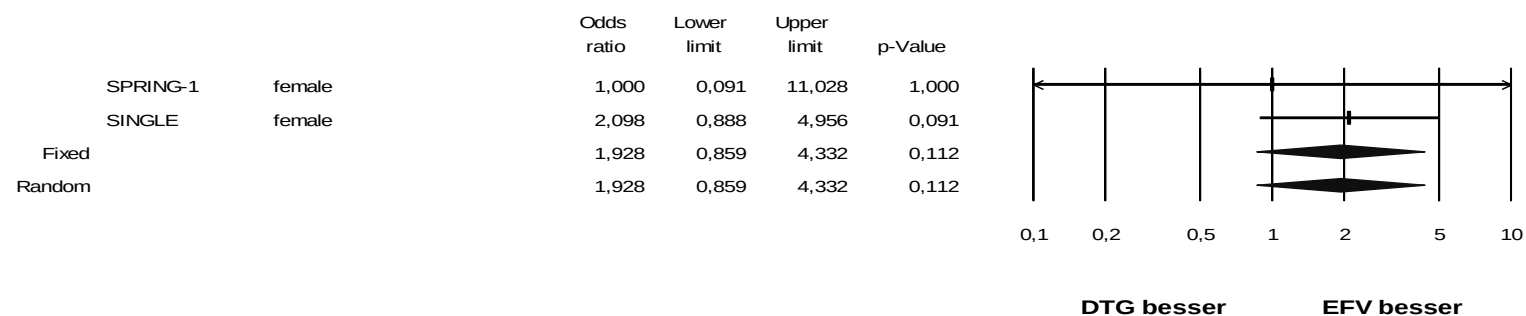
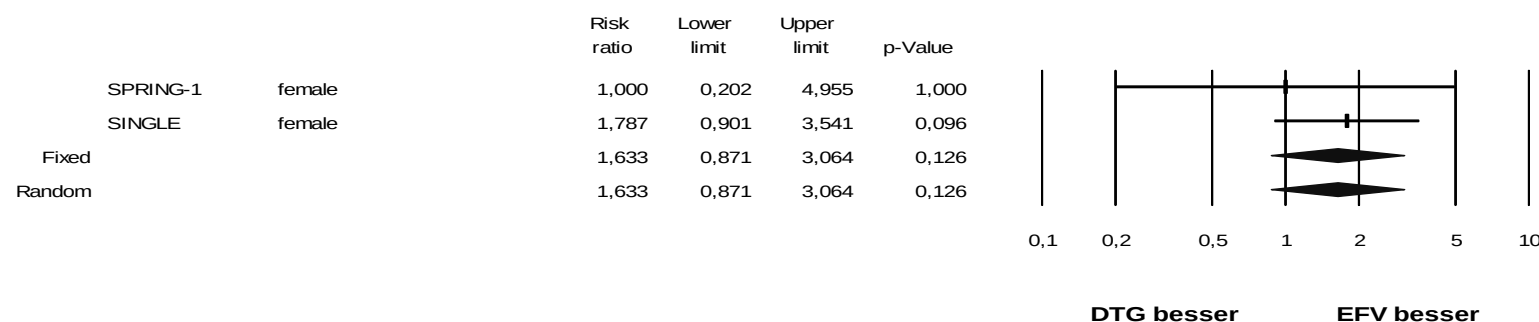
Heterogenität: I² Quadrat = 0%Heterogenität: I² Quadrat = 0%

Abbildung 4-72: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-73: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.26 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-350: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	6 (26)	6 (38)	0,59 [0,15-2,33] 0,449	0,301
	≥36 Jahre	28	34	7 (25)	6 (18)	1,56 [0,46-5,31] 0,481	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	48 (24)	45 (21)	1,18 [0,74-1,87] 0,488	0,738
	≥36 Jahre	212	204	61 (29)	48 (24)	1,31 [0,85-2,04] 0,225	

Quelle (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-351: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	11 (24)	9 (20)	1,26 [0,46-3,42] 0,652	0,476
	weiblich	6	6	2 (33)	3 (50)	0,50 [0,05-5,15] 0,560	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	86 (25)	82 (23)	1,10 [0,78-1,56] 0,587	0,076
	weiblich	67	63	23 (34)	11 (17)	2,47 [1,09-5,63] 0,031	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt bei den Frauen ist statistisch signifikant zugunsten von EFV, bei den Männern liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-352: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weiße	38	43	9 (24)	10 (23)	1,02 [0,37-2,87] 0,964	0,944
	Nicht-Weiße	13	7	4 (31)	2 (29)	1,11 [0,15-8,37] 0,919	
ING114467 (SINGLE)	Weiße	284	285	73 (26)	67 (24)	1,13 [0,77-1,65] 0,543	0,340
	Nicht-Weiße	130	133	36 (28)	26 (20)	1,58 [0,89-2,80] 0,121	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-353: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	11 (28)	11 (28)	1,00 [0,37-2,68] 1,000	0,620
	>100.000	12	11	2 (17)	1 (9)	2,00 [0,16-25,76] 0,595	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	76 (27)	62 (22)	1,36 [0,92-2,00] 0,119	0,466
	>100.000	134	131	33 (25)	31 (24)	1,05 [0,60-1,85] 0,855	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Geschlecht:

Weder für die männlichen noch für die weiblichen Patienten ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (bei jeweils geringer Heterogenität).

Tabelle 4-354: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,12 [0,81-1,55] 0,508
Modell mit zufälligen Effekten	1,12 [0,81-1,55] 0,508
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 37,6\%$	
Modell mit festen Effekten	2,07 [0,95-4,50] 0,066
Modell mit zufälligen Effekten	1,64 [0,42-6,44] 0,479

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

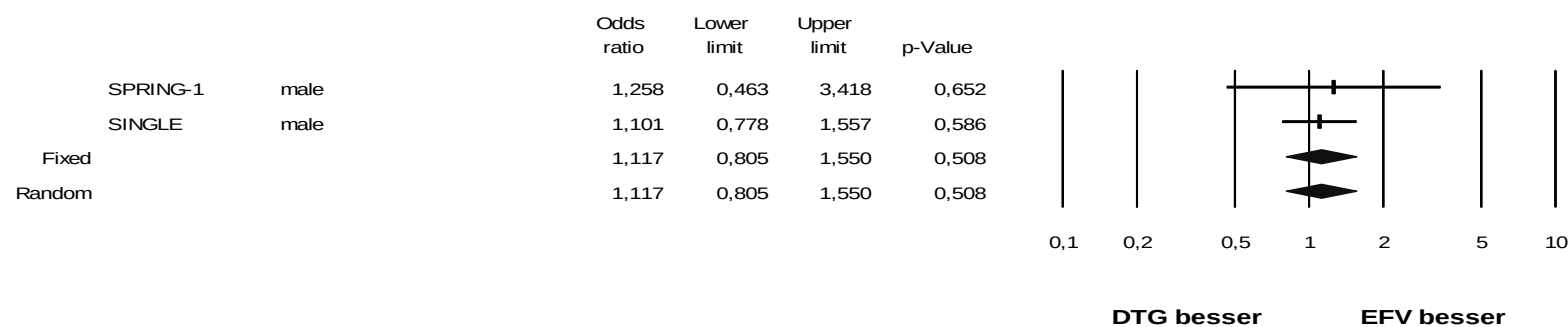
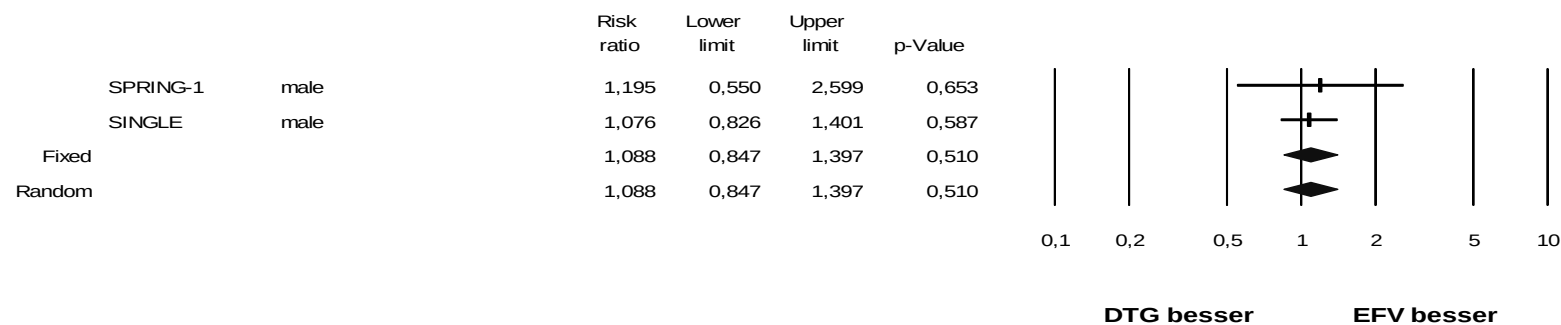
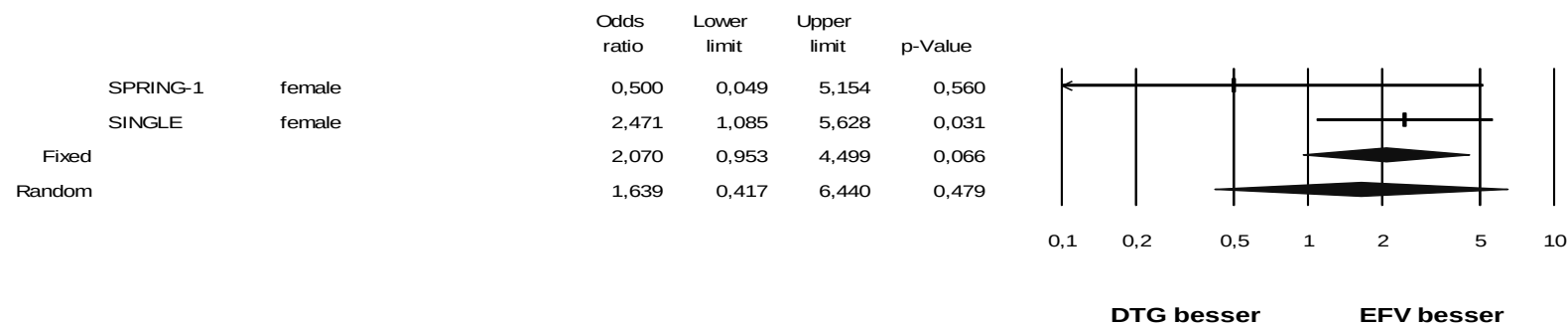
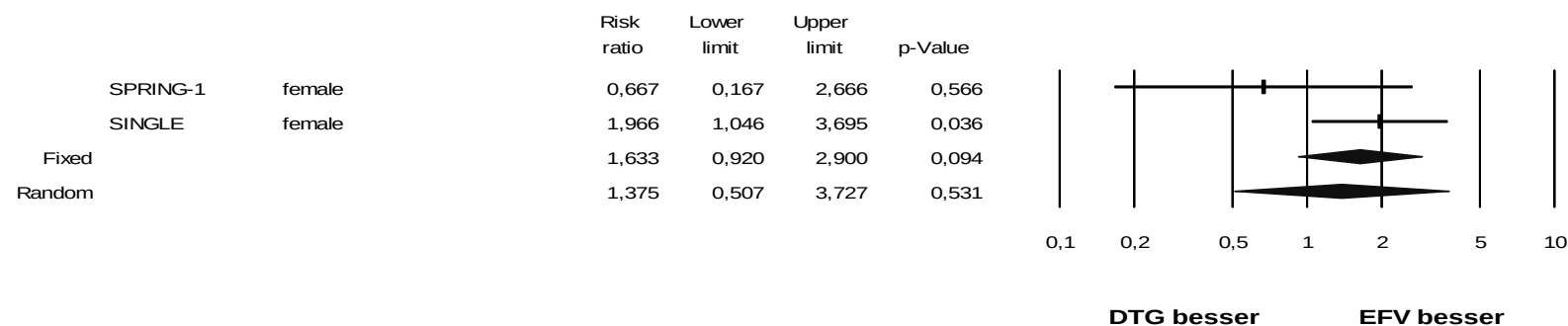
Heterogenität: I² Quadrat = 0%Heterogenität: I² Quadrat = 0%

Abbildung 4-74: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 37,6%



Heterogenität: I Quadrat = 48,4%

Abbildung 4-75: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.27 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-355: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	1 (4)	0 (0)	2,20 [0,08-57,48] 0,636	0,462
	≥36 Jahre	28	34	0 (0)	1 (3)	0,39 [0,02-10,00] 0,571	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	4 (4)	2 (0,9)	2,15 [0,39-11,88] 0,379	0,601
	≥36 Jahre	212	204	5 (2)	4 (2)	1,21 [0,32-4,56] 0,781	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	<50 Jahre	272	278	6 (2)	10 (4)	0,61 [0,22-1,69] 0,336	0,945
	≥50 Jahre	85	84	2 (2)	3 (4)	0,65 [0,11-4,00] 0,643	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-356: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	1 (2)	1 (2)	0,98 [0,06-16,13] 0,987	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	7 (2)	5 (1)	1,45 [0,45-4,60] 0,533	0,840
	weiblich	67	63	2 (3)	1 (2)	1,91 [0,17-21,57] 0,602	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	4 (2)	11 (5)	0,34 [0,11-1,07] 0,066	0,066
	weiblich	108	124	4 (4)	2 (2)	2,35 [0,42-13,07] 0,330	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-357: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	1 (3)	0 (0)	3,48[0,14-88,00] 0,449	0,194
	Nicht-Weißer	13	7	0 (0)	1 (14)	0,16 [0,01-4,51] 0,282	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	6 (2)	4 (1)	1,52 [0,42-5,43] 0,523	0,986
	Nicht-Weißer	130	133	3 (2)	2 (2)	1,55 [0,25-9,41] 0,636	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	2 (1)	4 (2)	0,48 [0,09-2,66] 0,401	0,720
	Nicht-Weißer	175	185	6 (3)	9 (5)	0,69 [0,24-1,99] 0,498	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-358: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	1 (3)	1 (3)	1,00 [0,06-16,58] 1,000	-
	>100.000	12	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	8 (3)	4 (1)	2,09 [0,62-7,02] 0,234	0,289
	>100.000	134	131	1 (0,7)	2 (2)	0,49 [0,04-5,41] 0,557	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	≤50.000	250	255	4 (2)	11 (4)	0,36 [0,11-1,15] 0,084	0,101
	>50.000	107	107	4 (4)	2 (2)	2,04 [0,37-11,38] 0,417	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Meta-Analysen

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.2.3.2.28 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-359: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	1 (4)	0 (0)	2,20 [0,08-57,48] 0,636	0,790
	≥36 Jahre	28	34	1 (4)	1 (3)	1,22 [0,07-20,47] 0,889	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	6 (3)	2 (0,9)	3,26 [0,65-16,34] 0,151	0,170
	≥36 Jahre	212	204	5 (2)	6 (3)	0,80 [0,24-2,65] 0,712	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-360: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	2 (4)	1 (2)	2,00 [0,18-22,89] 0,577	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	9 (3)	7 (2)	1,33 [0,49-3,61] 0,578	0,787
	weiblich	67	63	2 (3)	1 (2)	1,91 [0,17-21,57] 0,602	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-361: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	2 (5)	0 (0)	5,96 [0,28-128,1] 0,254	0,118
	Nicht-Weißer	13	7	0 (0)	1 (14)	0,16 [0,01-4,51] 0,282	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	6 (2)	6 (2)	1,00 [0,32-3,15] 0,995	0,350
	Nicht-Weißer	130	133	5 (4)	2 (2)	2,62 [0,50-13,75] 0,255	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-362: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	2 (5)	1 (3)	2,05 [0,18-23,63] 0,564	-
	>100.000	12	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	10 (4)	5 (2)	2,10 [0,71-6,21] 0,182	0,145
	>100.000	134	131	1 (0,7)	3 (2)	0,32 [0,03-3,12] 0,328	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Gruppe mit ≤100.000 Kopien/ml bei Baseline ist im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienenergebnisse aller Subgruppen dargestellt.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Alter und Baseline Viruslast:

Weder für die unter 36-Jährigen noch für die ≥36-Jährigen ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (jeweils bei einem I^2 von 0%).

Tabelle 4-363: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter <36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	3,02 [0,71-12,81] 0,134
Modell mit zufälligen Effekten	3,02 [0,71-12,81] 0,134
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,85 [0,28-2,57] 0,776
Modell mit zufälligen Effekten	0,85 [0,28-2,57] 0,776

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

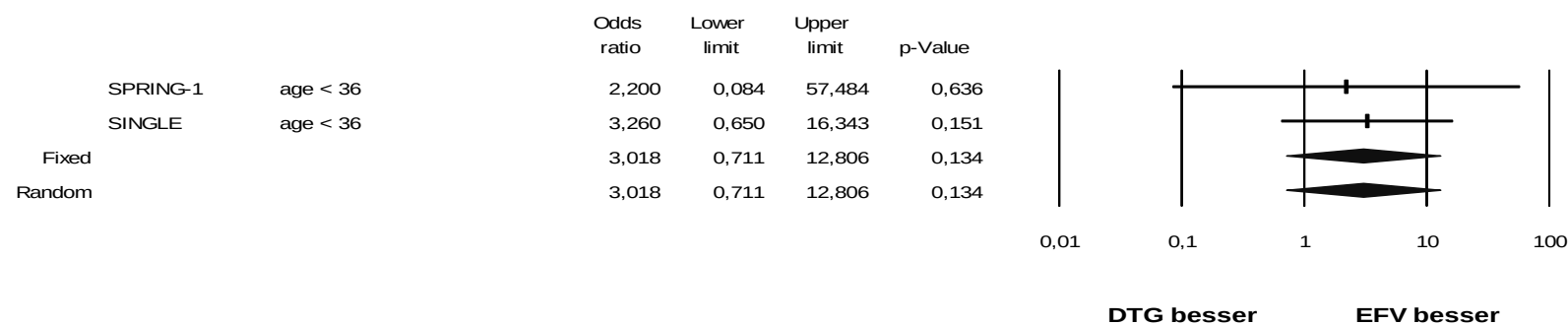
Für die Gruppe mit einer Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml ergibt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Effektschätzer.

Tabelle 4-364: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Baseline Viruslast - Evidenztransfer

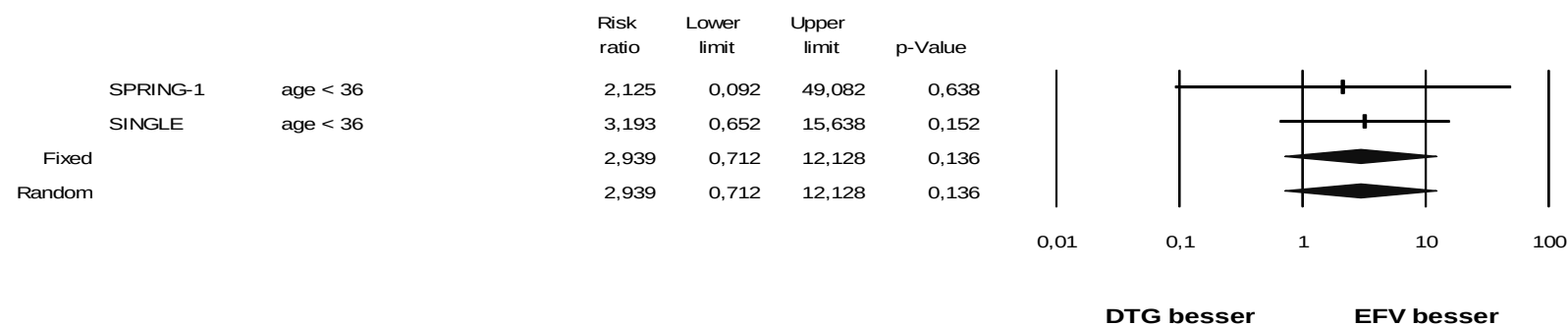
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	2,09 [0,77-5,64] 0,146
Modell mit zufälligen Effekten	2,09 [0,77-5,64] 0,146

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Für die Subgruppe der Patienten mit einer Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml wurde keine Meta-Analyse für diesen Endpunkt berechnet, da nur in einer der beiden Studien (SINGLE) für diese Subgruppe kardiovaskuläre Ereignisse berichtet wurden.



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-76: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter <36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

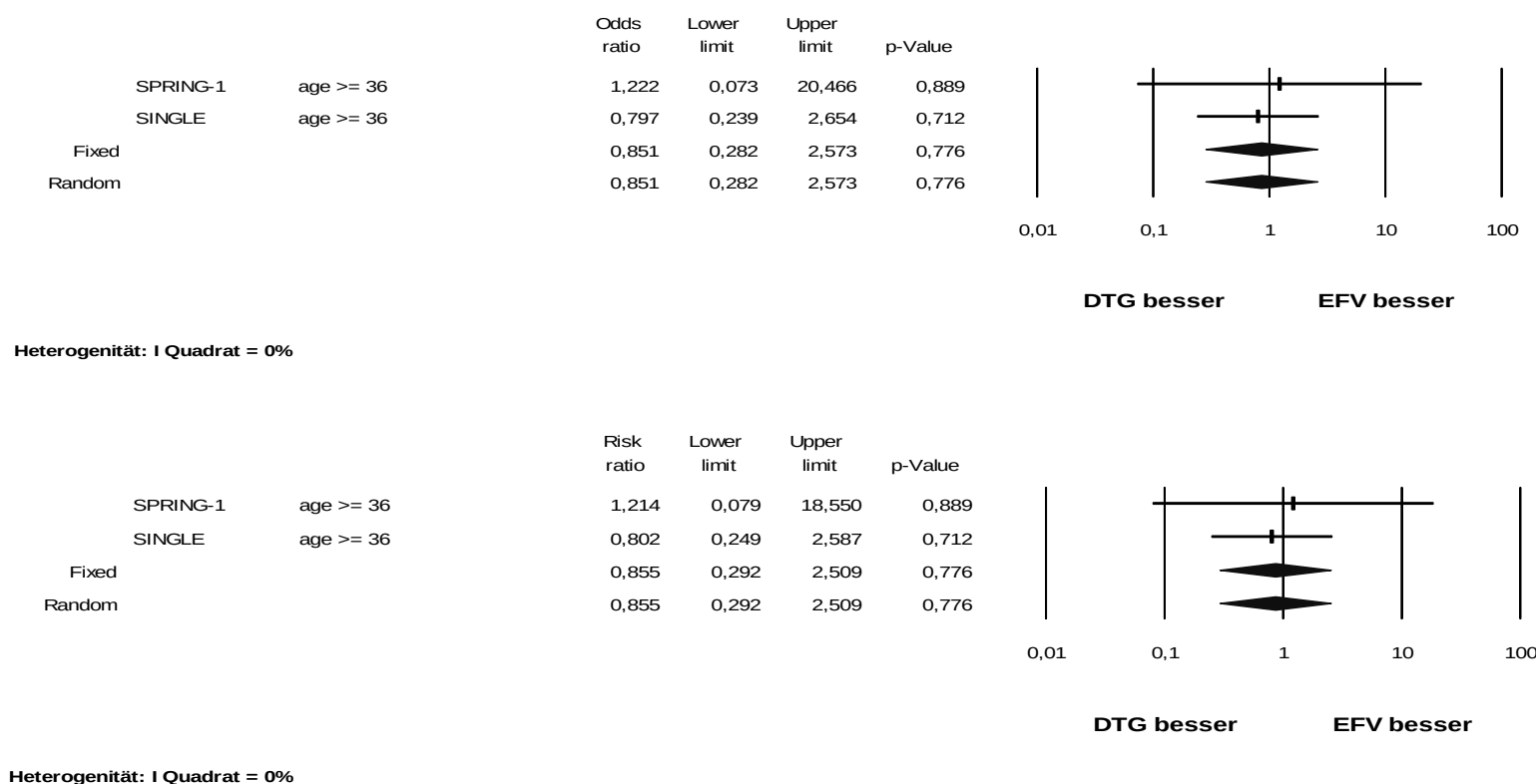
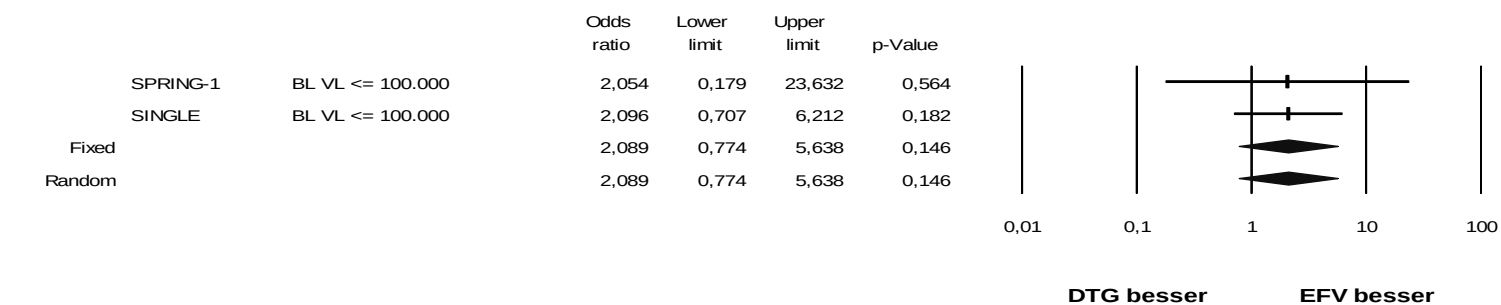
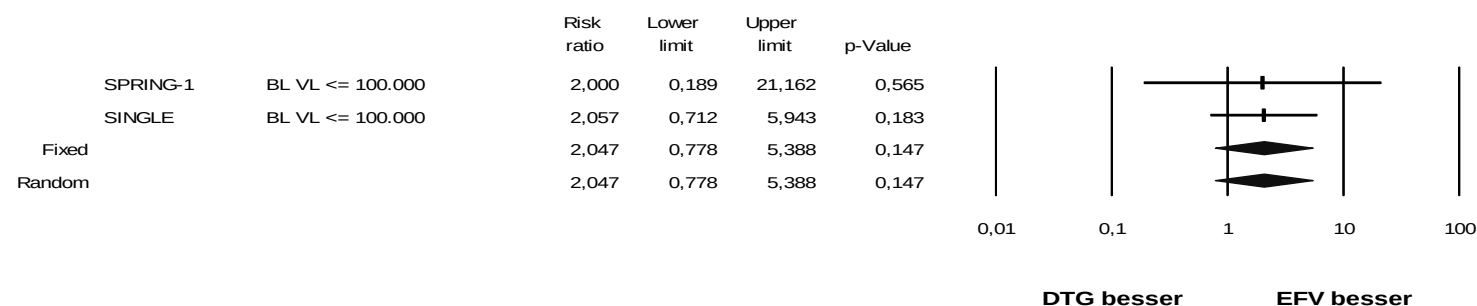


Abbildung 4-77: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-78: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.29 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-365: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥36 Jahre	28	34	2 (7)	1 (3)	2,54 [0,22-29,56] 0,457	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	10 (5)	17 (8)	0,61 [0,27-1,36] 0,224	0,866
	≥36 Jahre	212	204	12 (6)	20 (10)	0,55 [0,26-1,16] 0,117	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	<50 Jahre	272	278	14 (5)	7 (3)	2,10 [0,84-5,29] 0,115	0,091
	≥50 Jahre	85	84	4 (5)	7 (8)	0,54 [0,15-1,93] 0,345	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-366: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	2 (4)	1 (2)	2,00 [0,18-22,89] 0,577	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	14 (4)	28 (8)	0,49 [0,26-0,95] 0,035	0,419
	weiblich	67	63	8 (12)	9 (14)	0,81 [0,29-2,26] 0,692	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	13 (5)	10 (4)	1,26 [0,54-2,92] 0,597	0,855
	weiblich	108	124	5 (5)	4 (3)	1,46 [0,38-5,57] 0,583	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-367: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	1 (3)	1 (2)	1,14[0,07-18,79] 0,930	0,836
	Nicht-Weißer	13	7	1 (8)	0 (0)	1,80 [0,07-50,10] 0,729	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	11 (4)	21 (7)	0,51 [0,24-1,07] 0,075	0,608
	Nicht-Weißer	130	133	11 (8)	16 (12)	0,68 [0,30-1,52] 0,343	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	11 (6)	5 (3)	2,21 [0,75-6,51] 0,149	0,185
	Nicht-Weißer	175	185	7 (4)	9 (5)	0,82 [0,30-2,24] 0,691	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-368: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	1 (3)	1 (3)	1,00 [0,06-16,58] 1,000	0,619
	>100.000	12	11	1 (8)	0 (0)	3,00 [0,11-81,61] 0,515	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	17 (6)	26 (9)	0,65 [0,35-1,23] 0,186	0,501
	>100.000	134	131	5 (4)	11 (8)	0,42 [0,14-1,25] 0,120	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	≤50.000	250	255	12 (5)	9 (4)	1,38 [0,57-3,33] 0,476	0,867
	>50.000	107	107	6 (6)	5 (5)	1,21 [0,36-4,10] 0,757	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keine Hinweise auf Effektmodifikation.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.2.3.2.30 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-369: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	3 (13)	0 (0)	5,63 [0,27-117,0] 0,264	0,414
	≥36 Jahre	28	34	2 (7)	2 (6)	1,23 [0,16-9,34] 0,841	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	15 (7)	19 (9)	0,83 [0,41-1,68] 0,599	0,612
	≥36 Jahre	212	204	25 (12)	23 (11)	1,05 [0,58-1,92] 0,869	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-370: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	5 (11)	1 (2)	5,38 [0,60-48,02] 0,132	0,153
	weiblich	6	6	0 (0)	1 (17)	0,28 [0,01-8,42] 0,465	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	29 (8)	31 (9)	0,96 [0,56-1,62] 0,868	0,957
	weiblich	67	63	11 (16)	11 (17)	0,93 [0,37-2,32] 0,874	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-371: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	3 (8)	2 (5)	1,76 [0,28-11,12] 0,549	0,741
	Nicht-Weißer	13	7	2 (15)	0 (0)	3,26 [0,14-77,84] 0,465	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	21 (7)	21 (7)	1,00 [0,54-1,88] 0,991	0,840
	Nicht-Weißer	130	133	19 (15)	21 (16)	0,91 [0,47-1,79] 0,791	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-372: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	4 (10)	2 (5)	2,11 [0,36-12,28] 0,404	0,854
	>100.000	12	11	1 (8)	0 (0)	3,00 [0,11-81,61] 0,515	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	29 (10)	27 (9)	1,12 [0,64-1,94] 0,695	0,341
	>100.000	134	131	11 (8)	15 (11)	0,70 [0,31-1,57] 0,377	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.2.3.2.31 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 48“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-373: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	1 (4)	0 (0)	2,13 [0,09-49,08] 0,638	0,820
	≥36 Jahre	28	34	1 (4)	0 (0)	2,14 [0,09-51,07] 0,638	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	16 (8)	11 (5)	1,60 [0,72-3,53] 0,248	0,039
	≥36 Jahre	212	204	8 (4)	16 (8)	0,46 [0,19-1,10] 0,081	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	<50 Jahre	272	278	10 (4)	11 (4)	0,93 [0,39-2,22] 0,864	0,491
	≥50 Jahre	85	84	5 (6)	3 (4)	1,69 [0,39-7,30] 0,484	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-374: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	1 (2)	0 (0)	2,94 [0,12-70,16] 0,506	0,944
	weiblich	6	6	1 (17)	0 (0)	3,00 [0,15-61,74] 0,476	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	23 (7)	25 (7)	0,94 [0,52-1,69] 0,836	0,577
	weiblich	67	63	1 (1)	2 (3)	0,46 [0,04-5,23] 0,533	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	11 (4)	8 (3)	1,33 [0,53-3,36] 0,549	0,488
	weiblich	108	124	4 (4)	6 (5)	0,76 [0,21-2,75] 0,672	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013))

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-375: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weiß	38	43	2 (5)	0 (0)	5,64[0,28-113,9] 0,259	-
	Nicht-Weiß	13	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weiß	284	285	20 (7)	18 (6)	0,12 [0,58-2,17] 0,729	0,178
	Nicht-Weiß	130	133	4 (3)	9 (7)	0,44 [0,13-1,46] 0,178	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	Weiß	181	176	6 (3)	7 (4)	0,83 [0,27-2,51] 0,739	0,505
	Nicht-Weiß	175	185	9 (5)	7 (4)	1,38 [0,50-3,79] 0,533	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert gegeben, es liegen nur Ereignisse in der Gruppe der Weißen vor. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Gruppe der Weißen ist im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-376: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	1 (3)	0 (0)	3,00 [0,13-71,46] 0,497	0,992
	>100.000	12	11	1 (8)	0 (0)	2,77 [0,12-61,65] 0,520	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	18 (6)	16 (6)	1,17 [0,58-2,34] 0,661	0,191
	>100.000	134	131	6 (4)	11 (8)	0,51 [0,18-1,43] 0,200	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL	
ING111762 (SAILING)	≤50.000	250	255	7 (3)	10 (4)	0,71 [0,26-1,88] 0,487	0,178
	>50.000	107	107	8 (7)	4 (4)	2,08 [0,61-7,13] 0,244	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013; ¹⁶⁵ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Alter, Ethnizität und Baseline Viruslast:

Weder für die unter 36-Jährigen noch für die ≥ 36 -Jährigen ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (jeweils bei geringer Heterogenität).

Tabelle 4-377: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter <36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,62 [0,75-3,51] 0,217
Modell mit zufälligen Effekten	1,62 [0,75-3,51] 0,217
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 33,6\%$	
Modell mit festen Effekten	0,53 [0,23-1,23] 0,140
Modell mit zufälligen Effekten	0,72 [0,13-3,88] 0,703

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Für die Gruppe der Weißen ergibt sich durch die Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Effektschätzer (bei mäßiger Heterogenität).

Tabelle 4-378: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Ethnizität: Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 7,9\%$	
Modell mit festen Effekten	1,21 [0,64-2,30] 0,563
Modell mit zufälligen Effekten	1,28 [0,53-3,12] 0,580

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

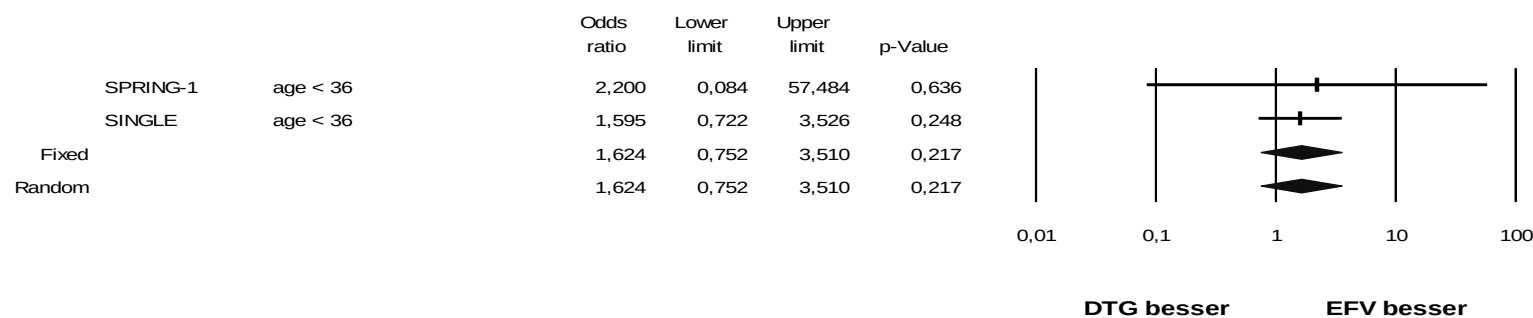
Für die Subgruppe der Nicht-Weißen wurde keine Meta-Analyse für diesen Endpunkt berechnet, da nur in einer der beiden Studien (SINGLE) für diese Subgruppe Neoplasmen berichtet wurden

Weder für die Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 Kopien/ml bei Baseline noch für die Patienten mit > 100.000 Kopien/ml ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (jeweils bei geringer Heterogenität).

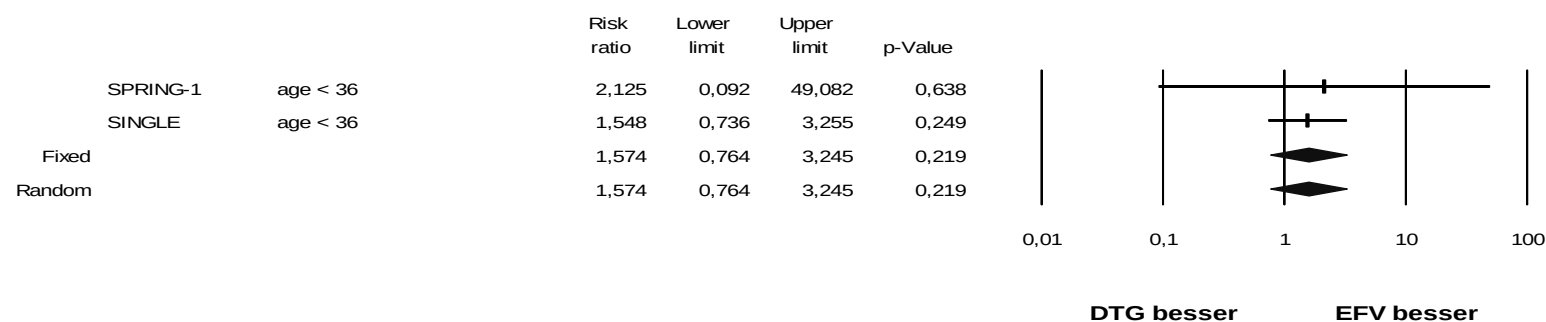
Tabelle 4-379: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Baseline Viruslast - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,22 [0,62-2,40] 0,568
Modell mit zufälligen Effekten	1,22 [0,62-2,40] 0,568
Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml	
Heterogenität: $I^2 = 0,5\%$	
Modell mit festen Effekten	0,60 [0,22-1,59] 0,303
Modell mit zufälligen Effekten	0,60 [0,22-1,62] 0,312

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

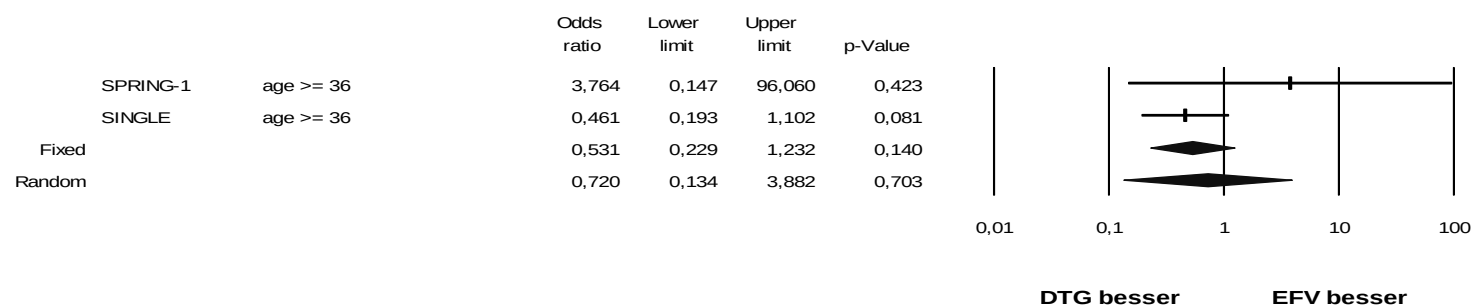


Heterogenität: I Quadrat = 0%

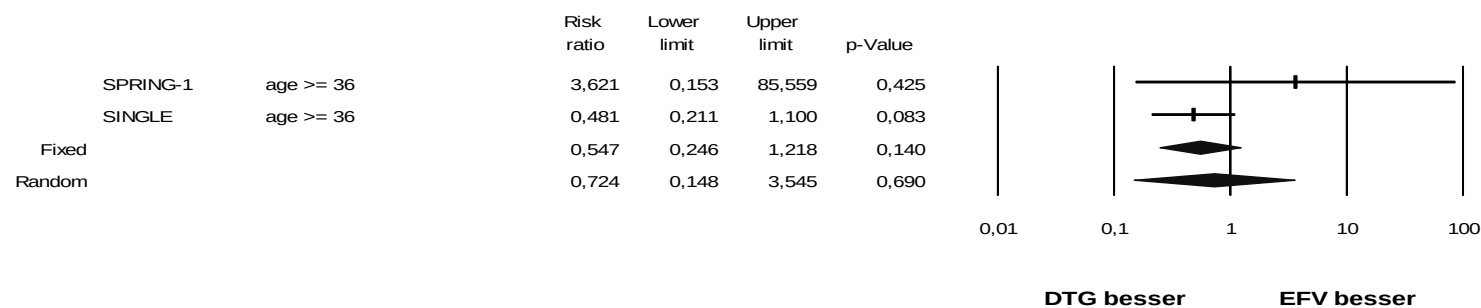


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-79: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter <36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

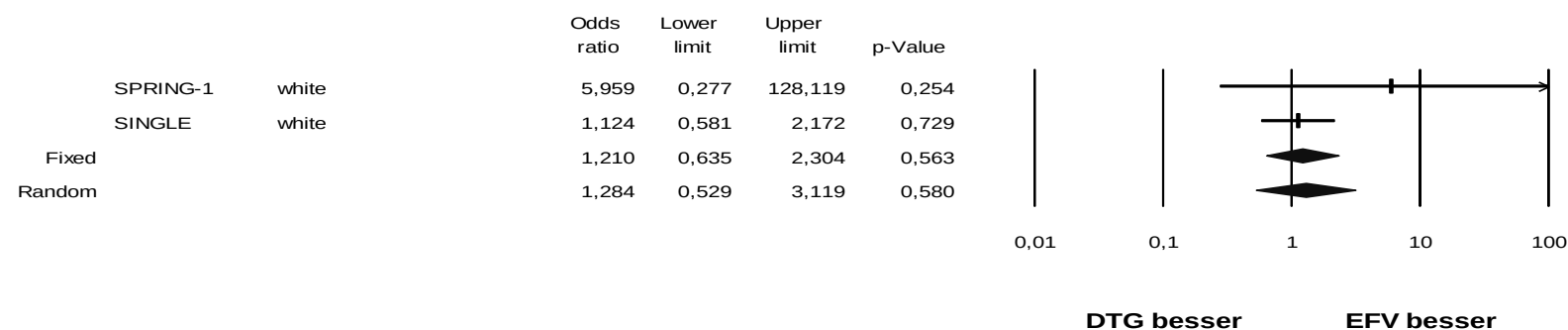


Heterogenität: I Quadrat = 33,6%

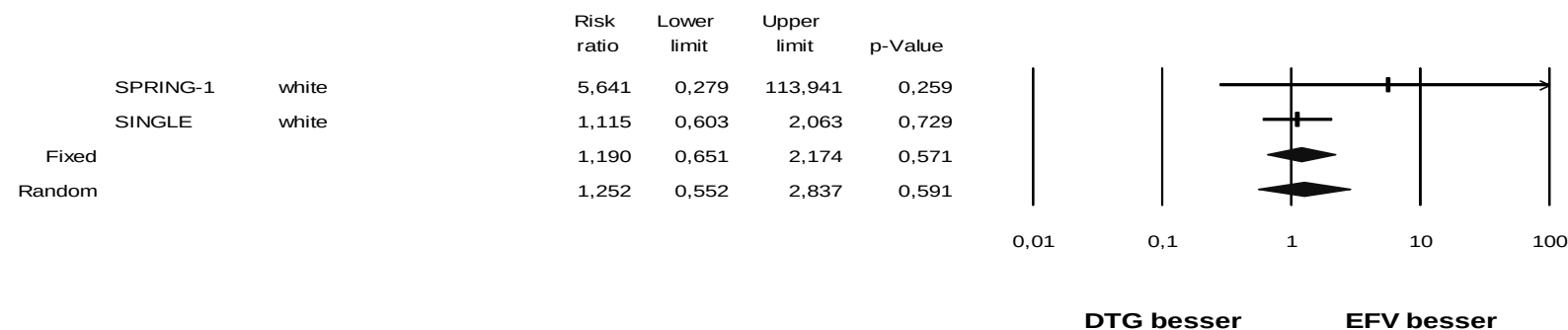


Heterogenität: I Quadrat = 31,7%

Abbildung 4-80: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 7,9%



Heterogenität: I Quadrat = 6,8%

Abbildung 4-81: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

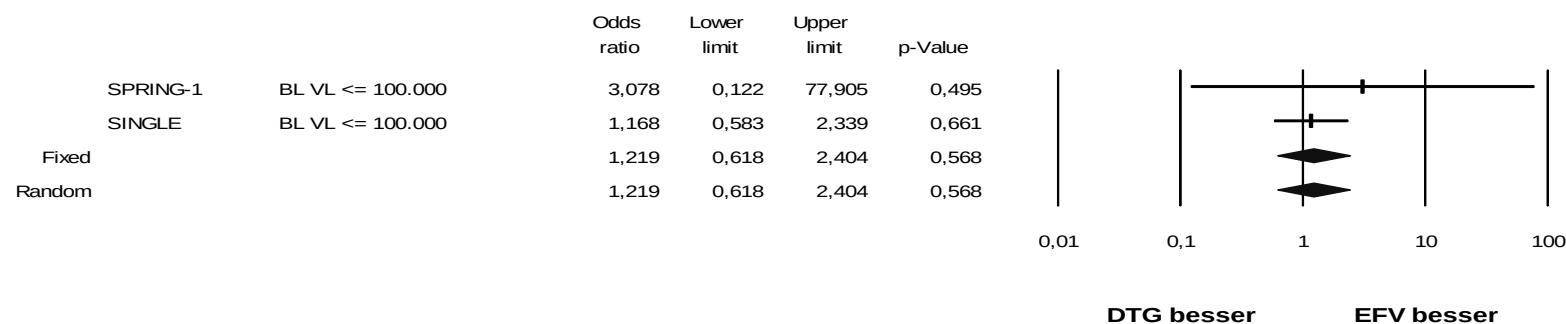
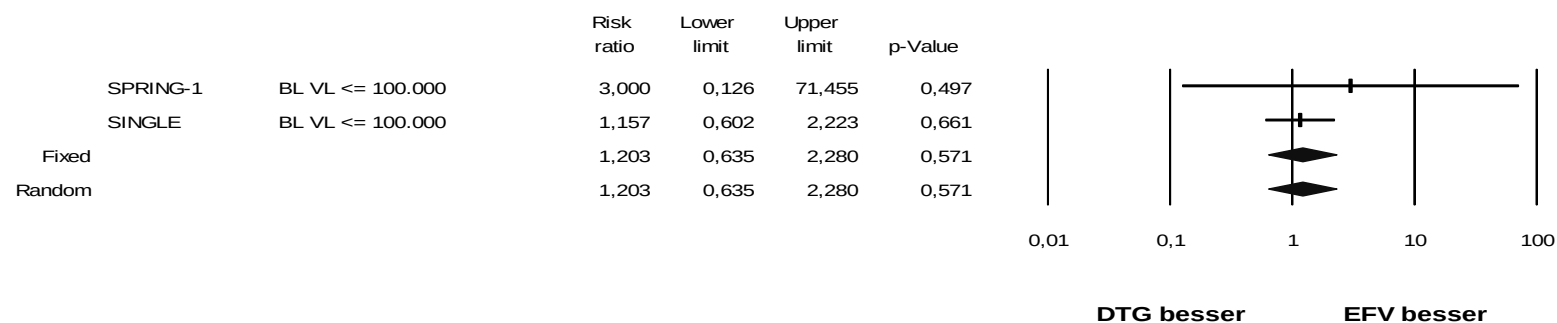
Heterogenität: I² Quadrat = 0%Heterogenität: I² Quadrat = 0%

Abbildung 4-82: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast ≤100.000; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

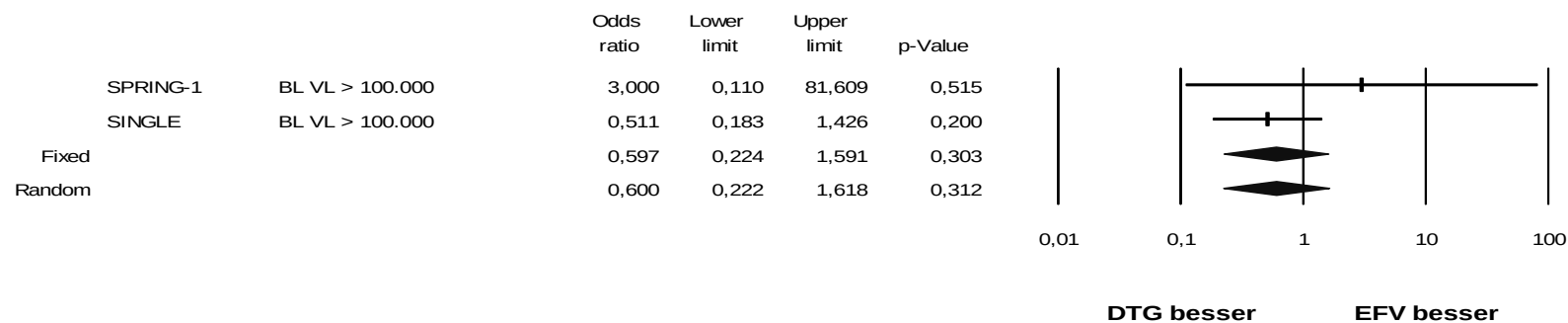
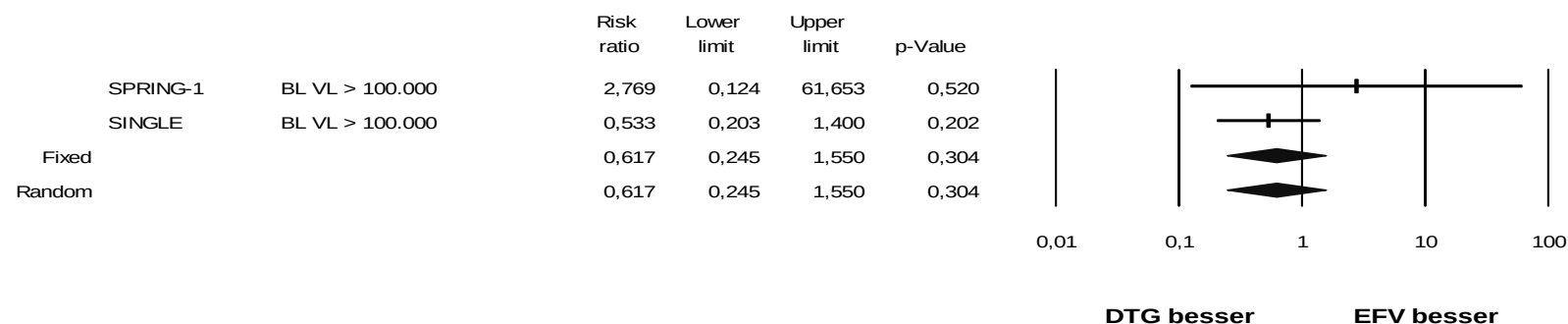
Heterogenität: I² Quadrat = 0,5%Heterogenität: I² Quadrat = 0%

Abbildung 4-83: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast >100.000 Kopien/ml; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.3.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 96“ – Evidenztransfer

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-380: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter - Evidenztransfer

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	<36 Jahre	23	16	1 (4)	0 (0)	2,20 [0,05-57,48] 0,636	0,820
	≥36 Jahre	28	34	1 (4)	0 (0)	3,76 [0,15-96,06] 0,423	
ING114467 (SINGLE)	<36 Jahre	202	215	22 (11)	15 (7)	1,63 [0,82-3,24] 0,163	0,059
	≥36 Jahre	212	204	17 (8)	24 (12)	0,65 [0,34-1,26] 0,203	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-381: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht - Evidenztransfer

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	1 (2)	0 (0)	3,00 [0,12-75,65] 0,505	0,944
	weiblich	6	6	1 (17)	0 (0)	3,55 [1,12-105,8] 0,465	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	36 (10)	35 (10)	1,06 [0,65-1,73] 0,811	0,603
	weiblich	67	63	3 (4)	4 (6)	0,69 [0,15-3,22] 0,638	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-382: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität - Evidenztransfer

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weiße	38	43	2 (5)	0 (0)	5,96 [0,28-128,2] 0,254	-
	Nicht-Weiße	13	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weiße	284	285	32 (11)	28 (10)	1,17 [0,68-1,99] 0,576	0,282
	Nicht-Weiße	130	133	7 (5)	11 (8)	0,63 [0,24-1,68] 0,358	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-383: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast - Evidenztransfer

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤100.000	39	39	1 (3)	0 (0)	3,08 [0,12-77,91] 0,495	0,992
	>100.000	12	11	1 (8)	0 (0)	3,00 [0,11-81,61] 0,515	
ING114467 (SINGLE)	≤100.000	280	288	24 (9)	24 (8)	1,03 [0,57-1,86] 0,919	0,909
	>100.000	134	131	15 (11)	15 (11)	0,98 [0,46-2,08] 0,948	

Quelle: (¹⁶³ViiV, 2013; ¹⁶⁴ViiV, 2013)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

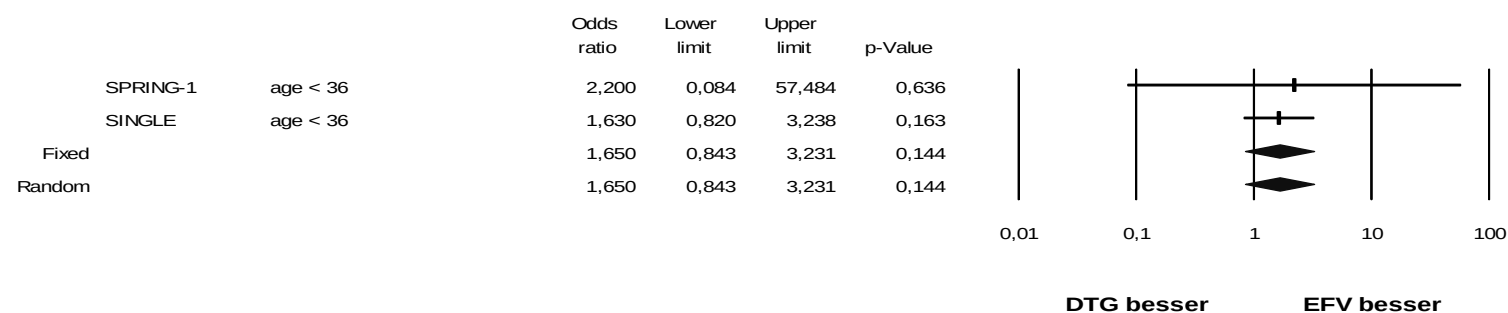
Meta-Analyse für Subgruppen nach Alter:

Weder für die unter 36-Jährigen noch für die ≥36-Jährigen ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (jeweils bei geringer Heterogenität).

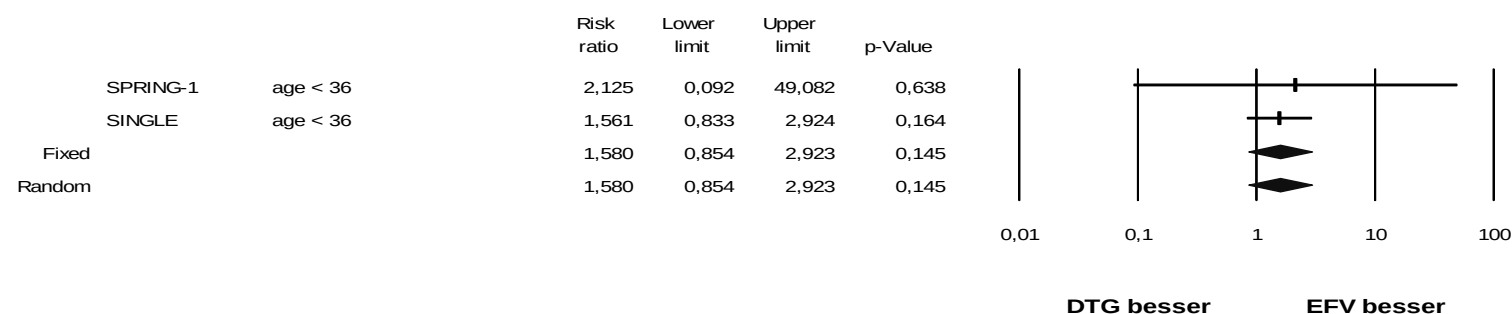
Tabelle 4-384: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter - Evidenztransfer

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter <36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,65 [0,84-3,23] 0,144
Modell mit zufälligen Effekten	1,65 [0,84-3,23] 0,144
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 7,2\%$	
Modell mit festen Effekten	0,70 [0,37-1,33] 0,275
Modell mit zufälligen Effekten	0,74 [0,31-1,80] 0,510

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4-84: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter <36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

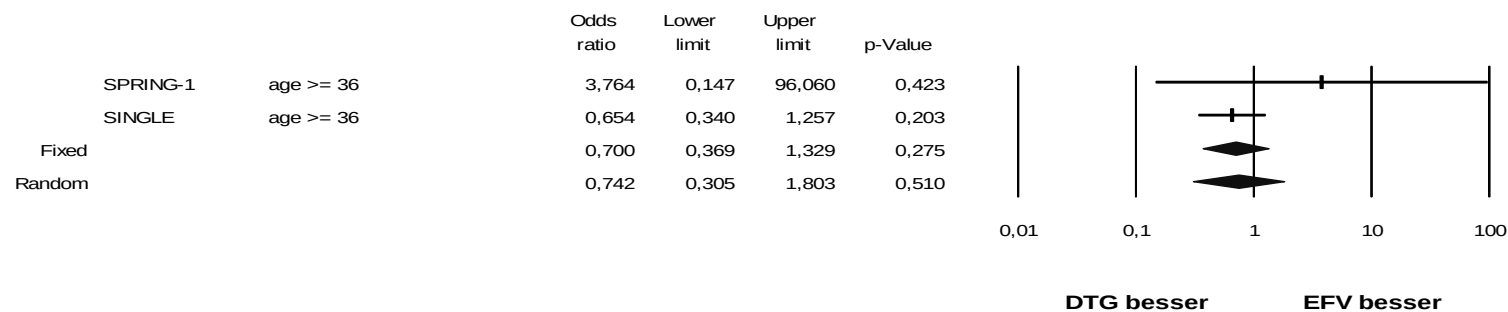
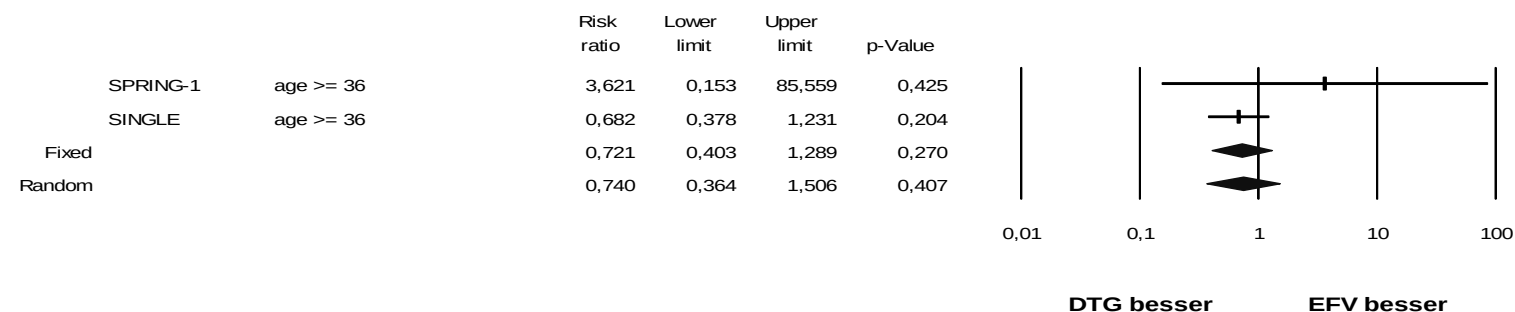
Heterogenität: I² Quadrat = 7,2%Heterogenität: I² Quadrat = 3,4%

Abbildung 4-85: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.2.3.2.4 Charakteristika der weiteren Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU

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.

In diesem und den folgenden Abschnitten werden in der Publikation enthaltene Details und Ergebnisse der Studie OSTEODOLU (NCT01966822), separat von den Ergebnissen der aus dem Dolutegravir Dossier übertragenen und für den Evidenztransfer herangezogenen Studien, dargestellt.

Die Studie OSTEODOLU (NCT01966822) zeigt weitere, kürzlich publizierte, Evidenz für Dolutegravir im Vergleich zu Ritonavir geboosterten Protease-Inhibitoren bei virologisch supprimierten HIV-infizierten Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose.

4.3.2.3.2.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen - Evidenztransfer OSTEODOLU

Tabelle 4-385: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer OSTEODOLU

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
OSTEODOLU (NCT01966822)	Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, parallele, offene Studie	Virologisch supprimierte HIV- infizierte Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose, die eine stabile Therapie aus einem Ritonavir geboosterten Protease- Inhibitor (PI) plus Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC) erhalten	Dolutegravir (50 mg) einmal täglich n=37 Ritonavir geboosteter Protease-Inhibitor (PI) n=36 jeweils plus Abacavir/Lamivudin einmal täglich	Behandlung: 48 Wochen	3 Studienzentren in Spanien 01/2014 –10/2015	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung der Knochendichte <u>sekundäre Endpunkte:</u> -Mortalität -Anteil virologisch supprimierter Patienten (virologisches Versagen definiert als >50 Kopien/mL bei zwei Bestimmungen innerhalb eines Monats) -CD4 Zellzahlen -UE die zum Abbruch führen

Tabelle 4-386: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer OSTEODOLU

Studie	Dolutegravir	Vergleichsintervention	Vorbehandlung
OSTEODOLU (NCT01966822)	DTG 50mg einmal täglich + ABC/3TC (KIVEXA®) jeweils 1 Tablette täglich	Ritonavir geboosterter Protease-Inhibitor (PI) + ABC/3TC (KIVEXA®) jeweils 1 Tablette täglich	Stabile antiretrovirale Vorbehandlung bestehend aus Ritonavir geboosterter Protease-Inhibitor (PI) zusätzlich zu ABC/3TC (KIVEXA®)

Tabelle 4-387: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer OSTEODOLU

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (IQR)	Geschlecht männlich (%)	Zeit seit der HIV Diagnose (Jahre) Median (IQR)	Hepatitis C Infektion (%)
OSTEODOLU (NCT01966822)					
Dolutegravir	37	46,8 (39,3; 53,8)	81	12,6 (7,5; 17,3)	18,9
PI/Ritonavir	36	49,2 (45,7; 53,9)	89	16,9 (9,6; 22,8)	22,2
Quelle: (¹⁴⁴ Negredo, et al., 2016, Tabelle 1) IQR = Interquartilsabstand					

Studie Gruppe	N	Vorbehandlung mit antiretroviraler Therapie (Baseline PI Therapie*)				CD4-Zellzahl	
		LPV/r (%)	ATV/r (%)	DRV/r (%)	FosAPV/r (%)	Zellen/mm ³ Median (IQR)	% Median (IQR)
OSTEODOLU (NCT01966822)							
Dolutegravir	37	16,2	27,0	54,1	2,7	556 (556; 788)	29 (23; 35)
PI/Ritonavir	36	13,9	25,0	58,3	2,8	610 (395; 894)	28 (21; 35)
Quelle: (¹⁴⁴ Negredo, et al., 2016, Tabelle 1, Tabelle 4) *Alle Patienten wurden zusätzlich mit ABC/3TC (KIVEXA®) vorbehandelt 3TC = Lamivudin; ABC = Abacavir; ATV/r = Atazanavir/Ritonavir; DRV/r = Darunavir/Ritonavir; FosAPV/r = Fosamprenavir/Ritonavir; LPV/r = Lopinavir/Ritonavir							

4.3.2.3.2.4.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU

Tabelle 4-388: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen -
Evidenztransfer OSTEODOLU

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
OSTEODOLU (NCT01966822)	ja	ja	nein	nein	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Da es sich bei der OSTEODOLU (NCT01966822) um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, parallele, offene Studie handelt wurden die Patienten in beiden Behandlungsarmen parallel eingeschlossen, jedoch gab es keine Verblindung von Patienten oder behandelnden Personen. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor. Von einer Vergleichbarkeit der Gruppen wird ausgegangen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Einschätzung der Verzerrungsaspekte der eingeschlossenen Studie ist in einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F detailliert dokumentiert.

4.3.2.3.2.5 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen -- Evidenztransfer OSTEODOLU

Tabelle 4-389: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Evidenztransfer OSTEODOLU

Studie	Mortalität	Anteil virologisch supprimierter Patienten	CD4-Zellzahl	Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Unerwünschte Nebenwirkungen
OSTEODOLU (NCT01966822)	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.2.3.2.5.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU**4.3.2.3.2.5.1.1 Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen -- Evidenztransfer OSTEODOLU**

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

Tabelle 4-390: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU

Studie	Operationalisierung
OSTEODOLU (NCT01966822)	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität wurde definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten.

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

Tabelle 4-391: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität - weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OSTEODOLU (NCT01966822)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie OSTEODOLU (NCT01966822) ist eine multizentrische, offene Studie. Es liegen keine Hinweise für einen Einfluss des offenen Studiendesigns oder weitere verzerrende Aspekte auf den Endpunkt Mortalität vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Es wurden keine Todesfälle berichtet (¹⁴⁴Negredo, et al., 2016).

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

4.3.2.3.2.5.1.2 Endpunkt Anteil virologisch supprimierter Patienten – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU

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

Tabelle 4-392: Operationalisierung von Anteil virologisch supprimierter Patienten – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU

Studie	Operationalisierung
OSTEODOLU (NCT01966822)	Der Anteil der virologisch supprimierten Patienten wurde nach 48 Wochen bestimmt. Nicht virologisch supprimierte Patienten (Non-Responder) mit virologischem Versagen sind definiert als Patienten mit HIV RNA >50 Kopien/mL bei zwei Bestimmungen innerhalb eines Monats. Diese wurden, mittels einer Snapshot-Analyse basierend auf der ITT-Population, bei fehlenden Werten oder fehlender Beteiligung, als Non-Responder eingestuft (missing data or compliance equal to failure (M-D/C=F)). Die Auswertung für den Endpunkt Anteil der virologisch supprimierten Patienten erfolgte deskriptiv.

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

Tabelle 4-393: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil virologisch supprimierter Patienten – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OSTEODOLU (NCT01966822)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie OSTEODOLU (NCT01966822) ist eine multizentrische, offene Studie. Es liegen keine Hinweise für einen Einfluss des offenen Studiendesigns oder weitere verzerrende Aspekte auf den Endpunkt Anteil virologisch supprimierter Patienten vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Tabelle 4-394: Ergebnisse für Anteil virologisch supprimierter Patienten (Snapshot-Analyse) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer OSTEODOLU

Studie	Ergebnisse für Anteil virologisch supprimierter Patienten (Snapshot-Analyse) – ITT-Population		
		Dolutegravir	PI/Ritonavir
OSTEODOLU (NCT01966822)	N	37	36
	Anteil virologisch supprimierter Patienten (Snapshot-Analyse) zu Woche 48		
	n	36	34
	% (95% Konfidenzintervall)	97,3 (84,19; 99,86)	91,7 (76,41; 97,82)
Quelle: (¹⁴⁴ Negredo, et al., 2016)			

Alle Patienten verblieben bis Woche 48 virologisch supprimiert. Aufgrund der Patienten die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, ergab sich bei der Snapshot-Analyse ein numerischer Vorteil zu Gunsten von Dolutegravir.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.2.3.2.5.1.3 Endpunkt CD4-Zellzahl – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU

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

Tabelle 4-395: Operationalisierung von CD4-Zellzahl – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer OSTEODOLU

Studie	Operationalisierung
OSTEODOLU (NCT01966822)	Die Veränderung der CD4 Zellzahl (absolut und in Prozent) an Woche 48 im Vergleich zu Baseline

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

Tabelle 4-396: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CD4-Zellzahl – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OSTEODOLU (NCT01966822)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie OSTEODOLU (NCT01966822) ist eine multizentrische, offene Studie. Es liegen keine Hinweise für einen Einfluss des offenen Studiendesigns oder weitere verzerrende Aspekte auf den Endpunkt CD4-Zellzahl vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Tabelle 4-397: Ergebnisse für CD4-Zellzahl mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer OSTEODOLU

Studie	Ergebnisse für CD4-Zellzahl – ITT-Population		
OSTEODOLU (NCT01966822)		Dolutegravir	PI/Ritonavir
	N	37	36
CD4 Zellen zu Baseline			
	n	37	36
	Median (IQR) (Zellen/mm ³)	556 (556; 788)	610 (395; 894)
	Median (IQR) (%)	29 (23; 35)	28 (21; 35)
CD4 Zellen an Woche 48			
	n	37	36
	Median (IQR) (Zellen/mm ³)	546 (470; 698)	628 (445; 931)
	p-Wert	0,158	
	Median (IQR) (%)	29 (23; 36)	29 (22; 33)
	p-Wert	0,878	
p-Wert: Mann-Whitney Test			
Quelle: (¹⁴⁴ Negredo, et al., 2016, Tabelle 4)			

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Dolutegravir und PI/Ritonavir.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.2.3.2.5.1.4 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU

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

Tabelle 4-398: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer OSTEODOLU

Studie	Operationalisierung
OSTEODOLU (NCT01966822)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Hier werden die unerwünschten Ereignisse die zum Studienabbruch führten dargestellt. Als zusätzliche Kategorie der unerwünschten Ereignisse werden „Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation“ dargestellt. Weitere Kategorien von unerwünschten Ereignissen wurden nicht berichtet.

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

Tabelle 4-399: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OSTEODOLU (NCT01966822)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie OSTEODOLU (NCT01966822) ist eine multizentrische, offene Studie. Über den Einfluss des offenen Studiendesigns liegen keine Hinweise für weitere verzerrende Aspekte auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Tabelle 4-400: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse die zum Studienabbruch führten mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer
OSTEODOLU

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse die zum Studienabbruch führten – ITT-Population	
	Dolutegravir	PI/Ritonavir
OSTEODOLU (NCT01966822)	N	37
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	36
	0	1 (2,8)
Quelle: (¹⁴⁴ Negredo, et al., 2016)		

Es zeigte sich ein geringer numerischer Behandlungsunterschied zwischen Dolutegravir und PI/Ritonavir.

Tabelle 4-401: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer OSTEODOLU

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation – ITT-Population	
	Dolutegravir	PI/Ritonavir
OSTEODOLU (NCT01966822)	N	37
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	36
	2 (5,4)	0
Quelle: (¹⁴⁴ Negredo, et al., 2016)		

Es zeigte sich ein geringer numerischer Behandlungsunterschied zwischen Dolutegravir und PI/Ritonavir.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.2.3.2.5.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen - weitere Untersuchungen – Evidenztransfer OSTEODOLU

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

Für die Studie OSTEODOLU (NCT01966822) wurden weder Ergebnisse zu Subgruppen publiziert, noch liegen ViiV Healthcare patientenindividuelle Daten zur Durchführung von Subgruppenanalysen vor. Eine Darstellung von Subgruppenergebnissen im Rahmen dieses Dossiers war aus diesen Gründen nicht möglich.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

4.3.2.4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen - Anwendungsgebiet

In der folgenden Übersicht werden die Ergebnisse aus der einarmigen, multizentrischen, offenen, Studie IMPAACT (P1093) tabellarisch zusammengefasst.

Tabelle 4-402: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene - Weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Studie IMPAACT (P1093)		
Endpunkt	Parameter	Ergebnisse (AT)
Mortalität (N=23)		
Todesfälle	Anzahl n (%)	0
Morbidität (N=23)		
Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml) zu Woche 24	Anzahl der Patienten mit virologischem Ansprechen n Anteil Patienten (%) (95%-Konfidenzintervall)	14 60,9% (38,5, 80,3)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (absolut) zu Woche 24	Anzahl der Patienten n Median (Min-Max) (Zellen/mm ³)	21 209,00 (-462,00-725,00)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (relativ) zu Woche 24	Anzahl der Patienten n Median (Min-Max) (%)	21 8,00 (-4,50-21,00)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (absolut) zu Woche 48	Anzahl der Patienten n Median (Min-Max) (Zellen/mm ³)	15 373,00 (-441,00-980,00)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (relativ) zu Woche 48	Anzahl der Patienten n Median (Min-Max) (%)	15 9,00 (-0,50-26,00)

Studie IMPAACT (P1093)		
Endpunkt	Parameter	Ergebnisse (AT)
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	Patienten mit Resistenzen n (%) Mutation	1 (4,3) S230N*
Unerwünschte Ereignisse (N=23)		
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Anzahl** n (%)	22 (95,7)
Unerwünschte Ereignisse Schweregrad 3-4	Anzahl** n (%)	2 (8,7)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Anzahl** n (%)	3 (13,0)
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Anzahl** n (%)	0
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Überempfindlichkeit und Hautausschlag:	Anzahl** n (%)	1 (4,3)
Leber- und Gallenerkrankungen:	Anzahl** n (%)	1 (4,3)
Psychiatrische Erkrankungen (einschließlich Suizidalität)	Anzahl** n (%)	3 (13,0)
Gastrointestinale Erkrankungen	Anzahl** n (%)	10 (43,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Anzahl** n (%)	3 (13,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Anzahl** n (%)	2 (8,7)
*Mutation S230N wird als nicht resistenzvermittelnd eingestuft		
**Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis		

Im Vergleich zu erwachsenen Patienten zeigten sich in der Kohorte der Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren keine neuen Sicherheitsaspekte. Die Gabe von Dolutegravir war in einer Dosierung von ca. 1 mg/kg Körpergewicht einmal täglich in Kombination mit einer optimierten Background Therapie gut verträglich.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist die Untersuchung von potentiellen Effektmodifikatoren für den Behandlungseffekt anhand von Interaktionstests nicht möglich. Deshalb werden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen bzw. Subgruppenanalysen dargestellt.

4.3.2.4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen - Evidenztransfer

Als Basis für den Evidenztransfer wurden hier die Ergebnisse aus den entsprechenden Abschnitten von Modul 4 des Nutzendossiers für Dolutegravir bei Patienten ab ≥ 12 Jahren übernommen (³⁹ViiV, 2014).

In nachfolgender Tabelle werden die Ergebnisse aus den obigen Abschnitten zu Weiteren Untersuchungen - Evidenztransfer zusammengefasst. Es sind die Ergebnisse zu den (bei der Einreichung des Dossiers am 07. Februar 2014) jeweils spätesten verfügbaren Zeitpunkten für die Studien dargestellt, d.h. Woche 96 für nicht-vorbehandelte Patienten (plus dem Endpunkt Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48) und Woche 48 für vorbehandelte Patienten. Dies folgt dem Prinzip, dass eine antiretrovirale Therapie als Dauermedikation gegeben wird, und daher wird für die folgende Zusammenfassung und die Einstufung des Zusatznutzens jeweils eine möglichst lange Studiendauer prioritär berücksichtigt. Die Ergebnisse bei nicht-vorbehandelten Patienten zu/bis Woche 48 sind in den obigen Abschnitten ausführlich dargestellt.

Desweiteren werden pro Endpunkt die Ergebnisse reduziert auf die Darstellung der höchstmöglichen Evidenzstufe in den jeweiligen Kollektiven. Konkret bedeutet dies, dass für die nicht-vorbehandelten Patienten die Ergebnisse der Meta-Analyse von SPRING-1 und SINGLE dargestellt werden. In Fällen, in denen keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, werden die Einzelstudienresultate der SINGLE dargestellt und auch so kenntlich gemacht. Für vorbehandelte Patienten werden die Ergebnisse der randomisierten klinischen Studie SAILING zusammengestellt.

Ergebnisse zur Subgruppen werden in denjenigen Fällen in nachfolgender Tabelle dargestellt, bei denen ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Interaktions-p-Wert $< 0,05$), da dies eine Interpretation des Zusatznutzens auf Ebene der Subgruppen erfordert. In den Fällen, bei denen ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt, wird dem bei der Interpretation des Zusatznutzens der Gesamtpopulation Rechnung getragen.

Tabelle 4-403: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene - Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

	Nicht-vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 96	Vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 48
	OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert	OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert
	Meta-Analyse* (SPRING-1 & SINGLE)	ING111762 (SAILING)
Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48	1,79 [1,25-2,58], p=0,002	1,39 [1,01-1,90], p=0,041
Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 96	1,70 [0,95-3,05], p=0,074	-
Weiße	1,75 [0,05-6,11], p=0,380	-
Nicht-Weiße	2,68 [1,57-4,59], p<0,001	-
Baseline Viruslast ≤100.000 Kopien/ml	2,13 [1,37-3,29], p<0,001	-
Baseline Viruslast >100.000 Kopien/ml	0,80 [0,46-1,39], p=0,426	-
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	SINGLE: 3,04 [0,12-74,93], p=0,496	0,23 [0,08-0,69], p=0,009
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI	SINGLE: 0,07 [0,004-1,17], p=0,064	0,33 [0,11-1,04], p=0,059
Lebensqualität: EQ-5D Utility Score (Hedges' g)	SINGLE: -0,08 [-0,24-0,08], p=0,317	0,09 [-0,08-0,25], p=0,299
Lebensqualität: EQ-5D Thermometer Score (Hedges' g)	SINGLE: 0,01[-0,15-0,17], p=0,900	0,18 [0,01-0,34], p=0,034
Lebensqualität: SDM Symptom Bother Score (Hedges' g)	SINGLE: 0,04 [-0,12-0,21], p=0,596	-
Lebensqualität: SDM Symptom Count (Hedges' g)	SINGLE: 0,06 [-0,11-0,22], p=0,501	-
Mortalität	0,74 [0,05-10,35], p=0,820	0,14 [0,01-2,81], p=0,201
Unerwünschte Ereignisse	0,65 [0,40-1,06], p=0,082	0,97 [0,68-1,38], p=0,851
≤36 Jahre	1,10 [0,54-2,26], p=0,793	-
>36 Jahre	0,40 [0,20-0,81], p=0,011	-
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche)	0,89 [0,60-1,33], p=0,569	0,80 [0,50-1,29], p=0,365
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,26 [0,15-0,46], p<0,001	0,54 [0,21-1,36], p=0,190
Gastrointestinale Störungen	1,00 [0,77-1,29], p=1,000	1,15 [0,85-1,57], p=0,359

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

	Nicht-vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 96	Vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 48
	OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert	OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert
	Meta-Analyse* (SPRING-1 & SINGLE)	ING111762 (SAILING)
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen	SINGLE: 0,40 [0,08-2,08], p=0,278	keine Ereignisse berichtet
Hautausschlag	0,34 [0,22-0,52], p<0,001	0,84 [0,46-1,53], p=0,575
Hepatobiliäre Störungen	0,40 [0,18-0,88], p=0,022	1,79 [0,84-3,83], p=0,131
Renale Störungen	SINGLE: 1,22 [0,37-4,02], p=0,747	0,62 [0,28-1,39], p=0,249
Torsade de Pointes	SINGLE: 0,50 [0,15-1,68], p=0,262	0,34 [0,04-3,25], p=0,346
ZNS Störungen	0,37 [0,28-0,48], p<0,001	0,78 [0,53-1,14], p=0,202
≤50 Jahre	-	0,98 [0,63-1,52], p=0,915
>50 Jahre	-	0,38 [0,17-0,85], p=0,019
Männer	0,30 [0,22-0,42], p<0,001	-
Frauen	1,09 [0,56-2,15], p=0,798	-
Weiß	-	1,18 [0,68-2,05], p=0,560
Nicht-Weiß	-	0,53 [0,30-0,91], p=0,022
Psychiatrische Störungen	0,63 [0,38-1,03], p=0,065	1,27 [0,82-1,97], p=0,292
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	1,15 [0,85-1,56], p=0,359	0,67 [0,45-0,995], p=0,047
Kardiovaskuläre Störungen	1,47 [0,62-3,47], p=0,384	0,62 [0,25-1,50], p=0,287
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,12 [0,55-2,28], p=0,752	1,32 [0,65-2,70], p=0,446
Neoplasmen	1,09 [0,57-2,08], p=0,799	1,09 [0,53-2,22], p=0,820

Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

* Modell mit zufälligen Effekten

4.3.2.4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen - Evidenztransfer OSTEODOLU

Die Studie OSTEODOLU (NCT01966822) zeigt weitere, kürzlich publizierte, Evidenz für Dolutegravir im Vergleich zu Ritonavir geboosterten Protease-Inhibitoren bei virologisch supprimierten HIV-infizierten Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose.

Tabelle 4-404: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene - Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU

Studie OSTEODOLU (NCT01966822)		
Ergebnisse zu Woche 48		
Endpunkt	Dolutegravir	PI/Ritonavir
N	37	36
Mortalität n (%)	0	0
Anteil virologisch supprimierter Patienten % (95%-KI)	97,3 (84,19; 99,86)	91,7 (76,41; 97,82)
CD4 Zellen (Zellen/mm ³) Median (IQR) p-Wert	546 (470; 698) 0,158	628 (445; 931)
CD4 Zellen (%) Median (IQR) p-Wert	29 (23; 36) 0,878	29 (22; 33)
Unerwünschte Ereignisse die zum Studienabbruch führten n (%)	0	1 (2,8)
KI=Konfidenzintervall		

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Studie OSTEODOLU (NCT01966822) zeigen ausschließlich geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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.

4.4.1.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise - Anwendungsgebiet

Aus den Ergebnissen der Studie IMPAACT (P1093) lässt sich, auf Grund des einarmigen Studiendesigns, nicht unmittelbar ein Zusatznutzen ableiten. Die Ergebnisse dienen jedoch dazu, die Übertragbarkeit der Evidenz von der Population der Erwachsenen auf die Population ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre zu belegen.

4.4.1.2 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise - Evidenztransfer

Als Basis für den Evidenztransfer werden hier die Ergebnisse aus den entsprechenden Abschnitten von Modul 4 des Nutzendossiers für Dolutegravir bei Patienten ab ≥ 12 Jahren übernommen (³⁹ViiV, 2014).

Studienqualität:

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens für den Evidenztransfer wurden die Ergebnisse randomisierter klinischer Studien (RCT) von hoher Qualität herangezogen. Die Studien ermöglichen jeweils einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die beiden Subpopulationen der nicht-vorbehandelten Patienten bzw. der vorbehandelten Patienten (ohne vorliegende Resistenzen gegenüber Integrasehemmern). Für die Subpopulation der nicht-vorbehandelten Patienten wurden zusätzlich meta-analytische Berechnungen auf Basis der beiden eingeschlossenen RCT durchgeführt. Alle eingeschlossenen RCT besitzen jeweils niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen des Evidenztransfers von Dolutegravir herangezogen wurden, sind unmittelbar patientenrelevant.

Die beiden Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität (EQ-5D und SDM) sind jeweils im vorliegenden Indikationsgebiet validierte und allgemein anerkannte Methoden.

Evidenzstufe:

Der Nachweis des Zusatznutzens für den Evidenztransfer beruht auf den Ergebnissen randomisierter klinischer Studien bzw. deren meta-analytischer Zusammenfassung und entspricht somit dem höchsten Evidenzgrad.

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.

Evidenztransfer

Kinder bilden eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe (²EP, 2001). Aus diesem Grund ist es von großer Bedeutung, auch für diese Gruppe geprüfte Arzneimittel mit einer hohen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zu entwickeln. Der therapeutische Bedarf an hochwirksamen ART ist insbesondere für Kinder sehr hoch.

Um den Besonderheiten der Kinderpopulation Rechnung zu tragen und jegliche Verzögerung in der Entwicklung neuer Therapieoptionen für diese Patientengruppe zu vermeiden, sollten gemäß *ICH Guideline* und *EG-Verordnung 1901/2006* neue und verbesserte Therapieoptionen auf Basis von ethisch vertretbaren und qualitativ hochwertigen Forschungsarbeiten entwickelt werden, jedoch ohne die paediatrische Bevölkerungsgruppe unnötigen klinischen Prüfungen zu unterziehen. (⁴⁰EMA, 2001; ⁴¹EP, 2006; ⁴²EMA, 2016). Hier bedarf es einer Abwägung zwischen der Zumutbarkeit einer Wirksamkeitsstudie an Kindern einerseits, insbesondere aufgrund ethischer und operativer Gesichtspunkten, und einem möglichen signifikanten Erkenntnisgewinn andererseits (⁴³Lehmann, et al., 2009).

Gemäß EMA Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection (⁴²EMA, 2016) und der Note for guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (⁴⁰EMA, 2001) sind Nachweise der antiretroviralen Wirksamkeit von HIV-Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen nicht gefordert („A specific demonstration of antiviral efficacy in paediatric patients is not required“, S. 16 *EMA Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection*), wenn eine ähnliche Medikamentenexposition wie bei Erwachsenen erzielt werden kann.

HIV-Medikamente zielen auf virale Moleküle ab, die nicht Bestandteil des menschlichen Organismus sind, daher ist zu erwarten, dass der Pharmakokinetik-Pharmakodynamik-Zusammenhang zwischen der Exposition und der antiviralen Aktivität in der Population der Erwachsenen und der Kinder bzw. Jugendlichen ähnlich ist (⁴²EMA, 2016). Sowohl Richtlinien der FDA als auch Leitlinien zur HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen stellen dar, dass die Histo- und Molekularpathologie bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie die von erwachsenen Patienten ist und dass die Effekte einer antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit denen bei Erwachsenen vergleichbar sind (⁴⁴FDA, 2015;⁴⁵OARAC, 2016).

Davon ausgehend können Wirksamkeitsdaten von erwachsenen Patienten auf Kinder und Jugendliche übertragen werden (⁴⁰EMA, 2001).

Die in diesem Dossier beschriebene Zulassungserweiterung umfasst Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren und beruht auf einem paediatric investigation plan (PIP) (⁴⁶EMA, 2015), der im Einklang mit der EMA Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection und der Note for guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population ist. Dieser PIP sieht bis zum Jahr 2019 eine sequentielle, angemessene Untersuchung von Dolutegravir für Kinder und Säuglinge vor.

Die dazu konzipierte klinische Studie, IMPAACT (P1093) zu Dolutegravir für die pädiatrische Population umfasst unter anderem pharmakokinetische Untersuchungen, in denen die Medikamentenexposition bei Kindern und Jugendlichen der bei Erwachsenen angeglichen und die Sicherheit überprüft wird (⁶⁹Wiznia, et al., 2016). Diese kommt zu dem Ergebnis, dass eine Dosierung der Dolutegravir-Tabletten (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) auf Basis des Körpergewichts bei Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 15 kg zu einer Exposition führt, die mit der bei Erwachsenen (50 mg) beobachteten vergleichbar ist (³⁵ViiV, 2017).

Die Zulassung von Dolutegravir für Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren basiert somit auf Wirksamkeitsdaten aus Phase-III-Studien zu Dolutegravir bei Erwachsenen in Verbindung mit Untersuchungen der Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Sicherheit bei Kindern im Rahmen der pädiatrischen IMPAACT (P1093)-Studie (³⁵ViiV, 2017). Ein Vorgang, der von der EMA als nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und angemessen angesehen wird, zumal zu bedenken ist, dass sich die Anzahl der HIV-positiven Kinder in

dieser Altersgruppe in Deutschland auf lediglich 110 Kinder für die GKV-Zielpopulation beschränkt. Eine umfassendere Untersuchung nach den üblichen methodischen Standards der Population der Erwachsenen ist somit aus Sicht der EMA weder wissenschaftlich erforderlich, noch wäre sie angemessen, um das Ziel der schnellstmöglichen Zulassungserweiterung einer qualitativ hochwertigen, wirksamen und sicheren HIV-Therapie auf diese vulnerable Population zu unterstützen. Die Studienergebnisse für Erwachsene wurden bereits mit dem Erstzulassungsantrag für Dolutegravir vorgelegt und auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden entsprechend die vorliegenden Ergebnisse aus der offenen, einarmigen Phase I/II Zulassungsstudie IMPAACT (P1093), sowie, als Basis für den Evidenztransfer, die im Rahmen der Nutzenbewertung von Dolutegravir bei erwachsenen Patienten (³⁸G-BA, 2014) akzeptierten Ergebnisse der RCTs ING112276 (SPRING-1), ING114467 (SINGLE) und ING111762 (SAILING), herangezogen.

In der folgenden Übersicht werden die Ergebnisse aus der einarmigen, multizentrischen, offenen, Studie IMPAACT (P1093) tabellarisch zusammengefasst.

Tabelle 4-405: Ergebnisse der Studie IMPAACT (P1093) auf Endpunktebene im Anwendungsgebiet

Studie IMPAACT (P1093)		
Endpunkt	Parameter	Ergebnisse (AT)
Mortalität (N=23)		
Todesfälle	Anzahl n (%)	0
Morbidität (N=23)		
Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml) zu Woche 24	Anzahl der Patienten mit virologischem Ansprechen Anteil Patienten (%) (95% Konfidenzintervall)	14 60,9% (38,5, 80,3)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (absolut) zu Woche 24	Anzahl der Patienten Median (Min-Max) (Zellen/mm ³)	21 209,00 (-462,00-725,00)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (relativ) zu Woche 24	Anzahl der Patienten Median (Min-Max) (%)	21 8,00 (-4,50-21,00)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (absolut) zu Woche 48	Anzahl der Patienten Median (Min-Max) (Zellen/mm ³)	15 373,00 (-441,00-980,00)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (relativ) zu Woche 48	Anzahl der Patienten Median (Min-Max) (%)	15 9,00 (-0,50-26,00)

Studie IMPAACT (P1093)		
Endpunkt	Parameter	Ergebnisse (AT)
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	Patienten mit Resistenzen n (%) Mutation	1 (4,3) S230N*
Unerwünschte Ereignisse (N=23)		
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Anzahl** n (%)	22 (95,7)
Unerwünschte Ereignisse Schweregrad 3-4	Anzahl** n (%)	2 (8,7)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Anzahl** n (%)	3 (13,0)
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Anzahl** n (%)	0
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Überempfindlichkeit und Hautausschlag:	Anzahl** n (%)	1 (4,3)
Leber- und Gallenerkrankungen:	Anzahl** n (%)	1 (4,3)
Psychiatrische Erkrankungen (einschließlich Suizidalität)	Anzahl** n (%)	3 (13,0)
Gastrointestinale Erkrankungen	Anzahl** n (%)	10 (43,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Anzahl** n (%)	3 (13,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Anzahl** n (%)	2 (8,7)
*Mutation S230N wird als nicht resistenzvermittelnd eingestuft		
**Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis		

Im Vergleich zu erwachsenen Patienten zeigten sich in der Kohorte der Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren keine neuen Sicherheitsaspekte. Die Gabe von Dolutegravir, in einer Dosierung von ca. 1 mg/kg Körpergewicht einmal täglich war in Kombination, mit einer optimierten Background Therapie gut verträglich.

Die pharmakokinetischen Ergebnisse der Studie IMPAACT (P1093) zeigten, dass eine gewichtsadaptierte Dosierung der Dolutegravir Tabletten (~1 mg/kg einmal täglich) bei Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren in Wirkstoffspiegeln im Bereich der vordefinierten, an den pharmakologischen Zielgrößen bei erwachsenen Patienten angelegten Zielgrößen für die AUC₂₄ und C_{24h} resultieren. Das geometrische Mittel waren in dieser Studie für die AUC₂₄ 50,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (vordefinierte Zielgröße: 37 bis 67 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) und für die C_{24h} 926 ng/mL (vordefinierte Zielgröße 770 bis 2260 ng/mL). Die Wirkstoffexposition war somit vergleichbar mit den Wirkstoffspiegeln, die in den Studien mit Erwachsenen beobachtet wurden. Ein Evidenztransfer hinsichtlich der Wirksamkeitsparameter von den RCTs in denen Dolutegravir bei Erwachsenen eingesetzt wurde, ist deshalb legitim.

Der Evidenztransfer beruht auf dem Zusatznutzen von Dolutegravir bei erwachsenen Patienten der im Beschluss vom 07.08.2014 (³⁸G-BA, 2014) festgestellt wurde. Dort wurden die im Nutzendossier (³⁹ViiV, 2014) präsentierten Ergebnisse der RCTs ING112276 (SPRING-1), ING114467 (SINGLE) und ING111762 (SAILING) bewertet. Diese sind in diesem Dossier unter 4.3.2.3.2.3 dargestellt und in den folgenden beiden Tabellen zusammengefasst:

Tabelle 4-406: Ergebnisse der RCTs ING114467 (SINGLE) und ING112276 (SPRING-1) auf Endpunktebene aus Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer– nicht-vorbehandelte Patienten

Meta-Analyse* (SPRING-1 & SINGLE)	Nicht-vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 96 OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	1,79 [1,25-2,58], p=0,002
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96	SPRING-1: 2,95 [1,02-8,35], p=0,046 SINGLE: 1,44 [1,06-1,97], p=0,020 Meta-Analyse: 1,70 [0,95-3,05], p=0,074
Weißer	1,75 [0,05-6,11], p=0,380
Nicht-Weißer	2,68 [1,57-4,59], p<0,001
Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	2,13 [1,37-3,29], p<0,001
Baseline Viruslast >100.000 Kopien/ml	0,80 [0,46-1,39], p=0,426
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	SINGLE: 3,04 [0,12-74,93], p=0,496
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI	SINGLE: 0,07 [0,004-1,17], p=0,064
Lebensqualität: EQ-5D Utility Score (Hedges'g)	SINGLE: -0,08 [-0,24-0,08], p=0,317
Lebensqualität: EQ-5D Thermometer Score (Hedges'g)	SINGLE: 0,01[-0,15-0,17], p=0,900
Lebensqualität: SDM Symptom Bother Score (Hedges'g)	SINGLE: 0,04 [-0,12-0,21], p=0,596
Lebensqualität: SDM Symptom Count (Hedges'g)	SINGLE: 0,06 [-0,11-0,22], p=0,501
Mortalität	0,74 [0,05-10,35], p=0,820

Meta-Analyse* (SPRING-1 & SINGLE)	Nicht-vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 96 OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert
Unerwünschte Ereignisse	0,65 [0,40-1,06], p=0,082
≤36 Jahre	1,10 [0,54-2,26], p=0,793
>36 Jahre	0,40 [0,20-0,81], p=0,011
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche)	0,89 [0,60-1,33], p=0,569
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,26 [0,15-0,46], p<0,001
Gastrointestinale Störungen	1,00 [0,77-1,29], p=1,000
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen	SINGLE: 0,40 [0,08-2,08], p=0,278
Hautausschlag	0,34 [0,22-0,52], p<0,001
Hepatobiliäre Störungen	0,40 [0,18-0,88], p=0,022
Renale Störungen	SINGLE: 1,22 [0,37-4,02], p=0,747
Torsade de Pointes	SINGLE: 0,50 [0,15-1,68], p=0,262
ZNS Störungen	0,37 [0,28-0,48], p<0,001
Männer	0,30 [0,22-0,42], p<0,001
Frauen	1,09 [0,56-2,15], p=0,798
Psychiatrische Störungen	0,63 [0,38-1,03], p=0,065
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	1,15 [0,85-1,56], p=0,359
Kardiovaskuläre Störungen	1,47 [0,62-3,47], p=0,384
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,12 [0,55-2,28], p=0,752
Neoplasmen	1,09 [0,57-2,08], p=0,799

Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

* Modell mit zufälligen Effekten

Tabelle 4-407: Ergebnisse der RCT ING111762 (SAILING) auf Endpunktebene aus Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer— vorbehandelte Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern

ING111762 (SAILING)	Vorbehandelte Patienten ohne INI-Resistenzen Ergebnisse zu/bis Woche 48
	OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert
Viruslast <50 Kopien/ml	1,39 [1,01-1,90], p=0,041
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	0,23 [0,08-0,69], p=0,009
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI	0,33 [0,11-1,04], p=0,059
Lebensqualität: EQ-5D Utility Score (Hedges'g)	0,09 [-0,08-0,25], p=0,299
Lebensqualität: EQ-5D Thermometer Score (Hedges'g)	0,18 [0,01-0,34], p=0,034
Mortalität	0,14 [0,01-2,81], p=0,201
Unerwünschte Ereignisse	0,97 [0,68-1,38], p=0,851
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche)	0,80 [0,50-1,29], p=0,365
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,54 [0,21-1,36], p=0,190
Gastrointestinale Störungen	1,15 [0,85-1,57], p=0,359
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen	keine Ereignisse berichtet
Hautausschlag	0,84 [0,46-1,53], p=0,575
Hepatobiliäre Störungen	1,79 [0,84-3,83], p=0,131
Renale Störungen	0,62 [0,28-1,39], p=0,249
Torsade de Pointes	0,34 [0,04-3,25], p=0,346
ZNS Störungen	0,78 [0,53-1,14], p=0,202
≤50 Jahre	0,98 [0,63-1,52], p=0,915
>50 Jahre	0,38 [0,17-0,85], p=0,019
Weißer	1,18 [0,68-2,05], p=0,560
Nicht-Weißer	0,53 [0,30-0,91], p=0,022
Psychiatrische Störungen	1,27 [0,82-1,97], p=0,292
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	0,67 [0,45-0,995], p=0,047
Kardiovaskuläre Störungen	0,62 [0,25-1,50], p=0,287
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,32 [0,65-2,70], p=0,446
Neoplasmen	1,09 [0,53-2,22], p=0,820

Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

Basierend auf diesen Ergebnissen, wurde mit dem Beschluss vom 7. August 2014 (⁴⁸G-BA, 2014) der Zusatznutzen von Dolutegravir bei Erwachsenen festgestellt, der für den Evidenztransfer herangezogen wird.

Die Studie OSTEODOLU (NCT01966822) zeigt weitere, kürzlich publizierte, Evidenz für Dolutegravir im Vergleich zu Ritonavir geboosterten Protease-Inhibitoren bei virologisch supprimierten HIV-infizierten Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose.

Tabelle 4-408: Ergebnisse der Studie OSTEODOLU (NCT01966822) auf Endpunktebene aus Weitere Untersuchungen - Evidenztransfer OSTEODOLU

Studie OSTEODOLU (NCT01966822)		
Ergebnisse zu Woche 48		
Endpunkt	Dolutegravir	PI/Ritanovir
N	37	36
Mortalität n (%)	0	0
Anteil virologisch supprimierter Patienten % (95%-KI)	97,3 (84,19; 99,86)	91,7 (76,41; 97,82)
CD4 Zellen (Zellen/mm ³) Median (IQR) p-Wert	546 (470; 698) 0,158	628 (445; 931)
CD4 Zellen (%) Median (IQR) p-Wert	29 (23; 36) 0,878	29 (22; 33)
Unerwünschte Ereignisse die zum Studienabbruch führten n (%)	0	1 (2,8)
KI=Konfidenzintervall		

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Studie OSTEODOLU (NCT01966822) zeigen geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und haben keinen Einfluss auf die im G-BA Beschluss zu Tivicay[®] vom 07.08.2014 (³⁸G-BA, 2014) getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen von Dolutegravir.

Analog zur oben beschriebenen Einschätzung der Zulassungsbehörden bezüglich der Zulässigkeit der Extrapolation der vorhandenen Studiendaten bei Erwachsenen und unter Berücksichtigung der Besonderheiten und Limitierungen bei der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien, sollte in diesem spezifischen Fall sowohl die neue Evidenz aus der pädiatrischen Studie, als auch der entsprechende Zusatznutzen für HIV-1-infizierte Erwachsene auf Basis des G-BA Beschlusses zu Tivicay[®] vom 07.08.2014 (³⁸G-BA, 2014) berücksichtigt werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusatznutzen für nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren

Für nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Kinder stellt sich die Situation bezüglich der vom G-BA festgelegten ZVT wie folgt dar:

Tabelle 4-409: Zweckmäßige Vergleichstherapien für nicht vorbehandelte Kinder und Erwachsene

ZVT für nicht-vorbehandelte HIV-1-infizierte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren	ZVT für nicht vorbehandelte Erwachsene, Stand Aug 2014
Eine antiretrovirale Therapie aus • 2 NRTI (Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin) und • einem NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin) oder einem Protease-Inhibitor (Lopinavir oder Atazanavir oder Darunavir, jeweils in Kombination mit Ritonavir),	Eine antiretrovirale Therapie aus • 2 NRTI (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) und Efavirenz

Der G-BA hat in seinem Beschluss vom 07.08.2014 (⁴⁸G-BA, 2014) folgenden Zusatznutzen für nicht vorbehandelte Erwachsene festgestellt:

„nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Für nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene liegt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin), vor.

Begründung:

Aussagesicherheit

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Beleg“ eingeordnet. Die Einstufung als „Beleg“ begründet sich zum einen vor dem Hintergrund, dass die Nutzenbewertung auf der Basis der Ergebnisse von zwei randomisierten, kontrollierten Studien erfolgt. Dabei handelt es sich um die Phase IIb-Dosisfindungsstudie SPRING-1 sowie um die Phase III-Studie SINGLE. Beide Studien weisen zudem aufgrund eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, der Evidenzstufe Ia sowie der Validität der bewertungsrelevanten Endpunkte eine hohe Aussagekraft und somit hohe Ergebnissicherheit auf.

Ausmaß des Zusatznutzens

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Dolutegravir für nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene, die mit dem humanen

Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin), handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da vor dem Hintergrund des Erkrankungsverlaufes mit der Erfordernis einer lebenslangen Therapie hinsichtlich der bewertungsrelevanten Endpunkte virologisches Ansprechen, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Hautausschlag sowie Erkrankungen des Nervensystems (SOC) eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens beziehungsweise eine klinisch bedeutsame Abschwächung nicht schwerwiegender sowie schwerer Nebenwirkungen erzielt wird.“

Die diesem Beschluss zugrunde liegende Evidenz aus dem Nutzendossier von Dolutegravir bei Erwachsenen wird für den Evidenztransfer im Rahmen dieses Dossiers herangezogen. Der Vollständigkeit halber werden wichtige Aspekte der seit dem 19. August 2014 vorliegenden 144-Wochen Daten der SINGLE-Studie kurz beschrieben. Zusammenfassend gilt, dass die Daten in den bewertungsrelevanten Endpunkten mit der bereits bewerteten Evidenz zu Woche 48 und Woche 96 qualitativ übereinstimmen:

Wie bereits nach 48 und 96 Wochen zeigt sich auch für die Analyse der Viruslast nach 144 Wochen ein deutlicher Vorteil von DTG gegenüber EFV. Der Anteil der Patienten, die zu Woche 144 auf die Therapie ansprechen, d.h. deren Viruslast <50 Kopien/ml ist, liegt im DTG-Arm nach wie vor statistisch signifikant höher als unter EFV (ITT-E: 71% vs. 63% [95% KI 1,9-14,6]). Dies belegt eine über 144 Wochen andauernde überlegene Wirksamkeit von DTG im Vergleich zu EFV.

Zwischen Woche 48 und Woche 144 sind keine neuen INI-Resistenzen in der Studie aufgetreten. Basierend auf diesen Daten kann geschlossen werden, dass bei zunehmender Behandlungsdauer die Rate der Patienten mit virologischem Versagen wegen Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmern nicht ansteigt. Dies ist für den Aspekt einer Langzeittherapie, die möglichst Therapiewechsel wegen virologischem Versagen minimieren sollte, eine wichtige Aussage.

Die Rate der Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse bis Woche 144 ihre Teilnahme an der Studie abbrechen, ist - wie schon in der 48- und 96-Wochen-Analyse - unter DTG deutlich geringer als unter EFV (4% vs. 14%). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Die Wahrscheinlichkeit einen Hautausschlag unter der DTG-Therapie zu entwickeln ist nach 144 Wochen erneut signifikant geringer als unter EFV (RR 0,35 [95% KI 0,22-0,56]). Weiterhin traten ZNS-Ereignisse wie Schwindel, Abnorme Träume und Schläfrigkeit

signifikant weniger häufiger auf (RR für Schwindel: 0,28 [0,21-0,39]; RR für Abnorme Träume: 0,44 [0,30-0,65] und RR für Somnolenz: 0,42 [0,20-0,87]).

Nach 96 Wochen wurde die SINGLE-Studie in einem „*open-label*“ Design ein weiteres Jahr fortgeführt. Die 144-Wochen-Daten sind in bewertungsrelevanten Endpunkten qualitativ vergleichbar mit den 48- und 96-Wochen-Daten und unterstützen die belegte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von DTG gegenüber EFV.

Aus der durch die EMA anerkannten Übertragbarkeit der Wirksamkeitsdaten von Erwachsenen auf Kinder ergibt sich nach Auffassung von ViiV Healthcare für Dolutegravir ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** bei nicht vorbehandelten Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren.

Zusatznutzen für vorbehandelte HIV-1-infizierte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren

Für vorbehandelte Kinder stellt sich die Situation bezüglich der vom G-BA festgelegten ZVT wie folgt dar:

Tabelle 4-410: Zweckmäßige Vergleichstherapien für vorbehandelte Kinder und Erwachsene

ZVT für vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren	ZVT für vorbehandelte Erwachsene, Stand Aug. 2014
eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapie-versagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.	c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. d) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Der G-BA hat in seinem Beschluss vom 07.08.2014 folgenden Zusatznutzen für vorbehandelte Erwachsenen festgestellt:

„antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt

Für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen, vor.

Begründung:

Aussagesicherheit

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet. Die Einstufung als „Hinweis“ begründet sich zum einen vor dem Hintergrund, dass die Nutzenbewertung auf der Basis der Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie erfolgt. Dabei handelt es sich um die Phase III-Studie SAILING. Die Studie weist auf Studienebene sowie auf der Endpunktebene, mit Ausnahme des Endpunktes CD4-Zellzahl, ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Zusammen mit der Validität der für die Bewertung herangezogenen Endpunkte resultiert eine adäquate Aussagekraft und somit auch Ergebnissicherheit.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Dolutegravir für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da vor dem Hintergrund des Erkrankungsverlaufes mit der Erfordernis einer lebenslangen Therapie hinsichtlich der bewertungsrelevanten Endpunkte virologisches Ansprechen, schwere unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS) sowie Erkrankungen des Nervensystems (SOC) eine mehr als nur geringfügige Vermeidung von Nebenwirkungen erzielt wird.“

Die Operationalisierung der ZVT bei vorbehandelten Erwachsenen, insbesondere die Unterteilung in „antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem

Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt“ und „antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt“ stellen beide wie bei den Kindern eine optimierte Therapieoption dar. Entsprechend ergibt sich nach Auffassung von ViiV Healthcare, analog zum Zusatznutzen bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, für Dolutegravir ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** bei vorbehandelten Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren.

Um der Unsicherheit aufgrund des Evidenztransfers Rechnung zu tragen, sieht ViiV Healthcare somit in beiden Fällen **einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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 4-411: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Antiretroviral nicht vorbehandelte Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren	nicht quantifizierbar
Antiretroviral vorbehandelte Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren	nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind dem pU nach Durchführung der Recherche (siehe Abschnitt 4.3.2.2) keine RCTs bekannt, welche Dolutegravir als Intervention in der hier relevanten Patientenpopulation der HIV-1-infizierten Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren und < 12 Jahren, untersuchen. Deswegen wurden zur Nutzenbewertung auch Studien eines geringeren Evidenzlevels in Betracht gezogen, sofern sie die Einschlusskriterien für Weitere Untersuchungen im Anwendungsgebiet oder für den Evidenztransfer erfüllen.

Gemäß EMA Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection (⁴²EMA, 2016) und der Note for guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (⁴⁰EMA, 2001) sind Nachweise der antiretroviralen Wirksamkeit von HIV-Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen nicht gefordert („A specific demonstration of antiviral efficacy in paediatric patients is not required“, S. 16 *EMA Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection*), wenn eine ähnliche Medikamentenexposition wie bei Erwachsenen erzielt werden kann.

HIV-Medikamente zielen auf virale Moleküle ab, die nicht Bestandteil des menschlichen Organismus sind, daher ist zu erwarten, dass der Pharmakokinetik-Pharmakodynamik-Zusammenhang zwischen der Exposition und der antiviralen Aktivität in der Population der Erwachsenen und der Kinder bzw. Jugendlichen ähnlich ist (⁴²EMA, 2016). Sowohl Richtlinien der FDA als auch Leitlinien zur HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen stellen dar, dass die Histo- und Molekularpathologie bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie die von erwachsenen Patienten ist und dass die Effekte einer antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit denen bei Erwachsenen vergleichbar sind (⁴⁴FDA, 2015;⁴⁵OARAC, 2016).

Davon ausgehend können Wirksamkeitsdaten von erwachsenen Patienten auf Kinder und Jugendliche übertragen werden (⁴⁰EMA, 2001).

Die in diesem Dossier beschriebene Zulassungserweiterung umfasst Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren und beruht auf einem paediatric investigation plan (PIP) (⁴⁶EMA, 2015), der im Einklang mit der EMA Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection und der Note for guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population ist. Dieser PIP sieht bis zum

Jahr 2019 eine sequentielle, angemessene Untersuchung von Dolutegravir für Kinder und Säuglinge vor.

Die dazu konzipierte klinische Studie, IMPAACT (P1093) zu Dolutegravir für die pädiatrische Population umfasst unter anderem pharmakokinetische Untersuchungen, in denen die Medikamentenexposition bei Kindern und Jugendlichen der bei Erwachsenen angeglichen und die Sicherheit überprüft wird (⁶⁹Wiznia, et al., 2016). Diese kommt zu dem Ergebnis, dass eine Dosierung der Dolutegravir-Tabletten (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) auf Basis des Körpergewichts bei Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 15 kg zu einer Exposition führt, die mit der bei Erwachsenen (50 mg) beobachteten vergleichbar ist (³⁵ViiV, 2017).

Die Zulassung von Dolutegravir für Kinder im Alter von ≥ 6 bis <12 Jahren basiert somit auf Wirksamkeitsdaten aus Phase-III-Studien zu Dolutegravir bei Erwachsenen in Verbindung mit Untersuchungen der Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Sicherheit bei Kindern im Rahmen der pädiatrischen IMPAACT (P1093)-Studie (³⁵ViiV, 2017). Ein Vorgang, der von der EMA als nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und angemessen angesehen wird, zumal zu bedenken ist, dass sich die Anzahl der HIV-positiven Kinder in dieser Altersgruppe in Deutschland auf lediglich 110 Kinder für die GKV-Zielpopulation beschränkt. Eine umfassendere Untersuchung nach den üblichen methodischen Standards der Population der Erwachsenen ist somit aus Sicht der EMA weder wissenschaftlich erforderlich, noch wäre sie angemessen, um das Ziel der schnellstmöglichen Zulassungserweiterung einer qualitativ hochwertigen, wirksamen und sicheren HIV-Therapie auf diese vulnerable Population zu unterstützen. Die Studienergebnisse für Erwachsene wurden bereits mit dem Erstzulassungsantrag für Dolutegravir vorgelegt und auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet.

Die in diesem Dossier beschriebene Zulassungserweiterung umfasst Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis <12 Jahren und beruht auf einem paediatric investigation plan (PIP) (⁴⁶EMA, 2015), der im Einklang mit der EMA Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection und der Note for guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population ist. Dieser PIP sieht bis zum Jahr 2019 vor, dass Dolutegravir sequentiell in unterschiedlichen Altersgruppen für Kinder und Säuglinge untersucht wird

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.

Gemäß EMA Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection (⁴²EMA, 2016) und der Note for guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (⁴⁰EMA, 2001) sind Nachweise der antiretroviralen Wirksamkeit von HIV-Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen nicht gefordert („A specific demonstration of antiviral efficacy in paediatric patients is not

required“, S. 16 *EMA Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection*), wenn eine ähnliche Medikamentenexposition wie bei Erwachsenen erzielt werden kann.

HIV-Medikamente zielen auf virale Moleküle ab, die nicht Bestandteil des menschlichen Organismus sind, daher ist zu erwarten, dass der Pharmakokinetik-Pharmakodynamik-Zusammenhang zwischen der Exposition und der antiviralen Aktivität in der Population der Erwachsenen und der Kinder bzw. Jugendlichen ähnlich ist (⁴²EMA, 2016). Sowohl Richtlinien der FDA als auch Leitlinien zur HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen stellen dar, dass die Histo- und Molekularpathologie bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie die von erwachsenen Patienten ist und dass die Effekte einer antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit denen bei Erwachsenen vergleichbar sind (⁴⁴FDA, 2015; ⁴⁵OARAC, 2016).

Davon ausgehend können Wirksamkeitsdaten von erwachsenen Patienten auf Kinder und Jugendliche übertragen werden (⁴⁰EMA, 2001).

Die in diesem Dossier beschriebene Zulassungserweiterung umfasst Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren und beruht auf einem paediatric investigation plan (PIP) (⁴⁶EMA, 2015), der im Einklang mit der EMA Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection und der Note for guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population ist. Dieser PIP sieht bis zum Jahr 2019 eine sequentielle, angemessene Untersuchung von Dolutegravir für Kinder und Säuglinge vor.

Die dazu konzipierte klinische Studie, IMPAACT (P1093) zu Dolutegravir für die pädiatrische Population umfasst unter anderem pharmakokinetische Untersuchungen, in denen die Medikamentenexposition bei Kindern und Jugendlichen der bei Erwachsenen angeglichen und die Sicherheit überprüft wird (⁶⁹Wiznia, et al., 2016). Diese kommt zu dem Ergebnis, dass eine Dosierung der Dolutegravir-Tabletten auf Basis des Körpergewichts (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) bei Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 15 kg zu einer Exposition führt, die mit der bei Erwachsenen (50 mg) beobachteten vergleichbar ist (³⁵ViiV, 2017).

Die Zulassung von Dolutegravir für Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren basiert somit auf Wirksamkeitsdaten aus Phase-III-Studien zu Dolutegravir bei Erwachsenen in Verbindung mit Untersuchungen der Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Sicherheit bei Kindern im Rahmen der pädiatrischen IMPAACT (P1093)-Studie (³⁵ViiV, 2017). Ein Vorgang, der von der EMA als nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und angemessen angesehen wird, zumal zu bedenken ist, dass sich die Anzahl der HIV-positiven Kinder in dieser Altersgruppe in Deutschland auf lediglich 110 Kinder für die GKV-Zielpopulation beschränkt. Eine umfassendere Untersuchung nach den üblichen methodischen Standards der Population der Erwachsenen ist somit aus Sicht der EMA weder wissenschaftlich erforderlich, noch wäre sie angemessen, um das Ziel der schnellstmöglichen Zulassungserweiterung einer qualitativ hochwertigen, wirksamen und sicheren HIV-Therapie auf diese vulnerable

Population zu unterstützen. Die Studienergebnisse für Erwachsene wurden bereits mit dem Erstzulassungsantrag für Dolutegravir vorgelegt und auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet.

Analog zur Einschätzung der Zulassungsbehörden bezüglich der Zulässigkeit der Extrapolation der vorhandenen Studiendaten bei Erwachsenen und unter Berücksichtigung der Besonderheiten und Limitierungen der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien sollte in diesem spezifischen Fall sowohl die neue Evidenz aus der pädiatrischen Studie als auch der entsprechende Zusatznutzen für HIV-1-infizierte Kinder im Alter von ≥ 6 bis <12 Jahren auf Basis des G-BA Beschlusses zu Tivicay[®] vom 07.08.2014 (³⁸G-BA, 2014) für Erwachsene berücksichtigt werden.

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-412: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie Studiennummer (Studienname) (NCT-Nummer) (EU-CTR-Nummer)	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
IMPAACT (P1093) (NCT01302847)	ja	ja	nein	ja (⁷⁰ ViiV, 2015)	ja clinicaltrials.gov: (⁶⁷ clinicaltrials.gov , 2016) WHO ICTRP: (⁶⁸ ICTRP, 2016)	ja (⁴⁷ Viani, et al., 2015) ^d Poster (⁶⁹ Wiznia, et al., 2016).

Studie Studiennummer (Studienname) (NCT-Nummer) (EU-CTR-Nummer)	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ING112276 (SPRING-1) (NCT00951015) (2009-010269-21)	ja	ja	nein	ja (¹⁴⁵ GSK, 2011; ¹⁴⁶ ViiV, 2012)	ja <u>clinicaltrials.gov:</u> (⁷² Clinicaltrials.gov, 2013) (¹⁴⁷ clinicaltrials.gov, 2013) <u>EU-CTR:</u> (⁷³ EUCTR, 2009) <u>WHO ICTRP:</u> (⁷⁴ ICTRP, 2015) (⁷⁵ ICTRP, 2014) <u>PharmNet.Bund:</u> (⁷⁶ PharmNet.Bund, 2014)	ja (¹⁴⁸ Rockstroh, et al., 2010; ¹⁴⁹ Stellbrink, et al., 2013; ¹⁵⁰ van Lunzen, et al., 2012)
ING114467 (SINGLE) (NCT01263015) (2010-020983-39)	ja	ja	nein	ja (¹⁵¹ ViiV, 2012; ¹⁵² ViiV, 2015; ¹⁵³ ViiV, 2013)	ja <u>clinicaltrials.gov:</u> (⁷⁷ clinicaltrials.gov, 2016) (¹⁵⁴ clinicaltrials.gov, 2016) <u>EU-CTR:</u> (⁷⁸ EUCTR, 2010) (¹⁵⁵ EUCTR, 2016) <u>WHO ICTRP:</u> (⁷⁹ ICTRP, 2015) (⁸⁰ ICTRP, 2016)	ja (¹⁵⁶ Walmsley, et al., 2013; ¹⁵⁷ Tebas, et al., 2015; ¹⁵⁸ Walmsley, et al., 2015)
ING111762 (SAILING) (NCT01231516) (2009-018001-51)	ja	ja	nein	ja (¹⁵⁹ ViiV, 2013)	ja <u>clinicaltrials.gov:</u> (⁸² clinicaltrials.gov, 2014) (¹⁶⁰ clinicaltrials.gov, 2014) <u>EU-CTR:</u> (⁸³ EUCTR, 2010) <u>WHO ICTRP:</u> (⁸⁴ ICTRP, 2015) (⁸⁵ ICTRP, 2015)	ja (¹⁶¹ Cahn, et al., 2013)

Studie Studiennummer (Studienname) (NCT- Nummer) (EU-CTR- Nummer)	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewerten den Arzneimit- tels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
(OSTEODOLU) (NCT01966822) (2013-000547- 85)	nein	nein	ja	nein	ja <u>clinicaltrials.gov</u> : (¹¹⁶ clinicaltrials.gov, 2015) <u>EU-CTR</u> : (¹¹⁷ EUCTR, 2013) <u>WHO ICTRP</u> : (¹¹⁸ ICTRP, 2015) (¹¹⁹ ICTRP, 2015)	ja (¹⁴⁴ Negredo, et al., 2016)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: In dieser Publikation werden jedoch nur Daten der nicht-dossier-relevanten Kohorte I berichtet.						

4.7 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.

Referenzliste

1. DNDi, Drugs for Neglected Diseases initiative. DNDi Strategy - What is DNDi Doing to Address Unmet Treatment Needs? 2016 07.09.2016. Available from: <http://www.dndi.org/diseases-projects/paediatric-hiv/paedhiv-dndi-strategy/>.

2. EP, Europäisches Parlament. Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln 2001 14.02.2017. Available from: https://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_de.pdf.

3. Fitzgerald F; Penazzato M; Gibb D. Development of antiretroviral resistance in children with HIV in low-and middle-income countries. Journal of Infectious Diseases. 2013; 207(suppl 2): S85-S92.

4. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft; PAAD, Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS; DGPI, Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Leitlinie zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen 2013 09.01.2017. Available from: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20bei%20Kindern%20und%20Jugendlichen.pdf>.

5. Abbvie Ltd. Fachinformation Norvir® 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 2016 20.12.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020830>.

6. Abbvie Ltd. Fachinformation Kaletra® (80 mg + 20 mg)/ml, Lösung zum Einnehmen 2016 04.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/006272>.

7. Abbvie Ltd. Fachinformation Norvir® 100 mg Filmtabletten 2016 30.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/012355>.

8. Abbvie Ltd. Fachinformation Kaletra® 100 mg/25 mg Filmtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/010883>.

9. Abbvie Ltd. Fachinformation Kaletra® 200 mg/50 mg Filmtabletten 2016 13.02.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/009789>.

10. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune ® 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen 2016 20.12.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/007441>.

11. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune ® 100 mg Retardtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/013366>.

12. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen 2016 18.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/011968>.

13. BMS, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation REYATAZ® 50 mg Pulver zum Einnehmen 2016 20.12.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/021182>.

14. BMS, Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA. Fachinformation VIDEX ® Pulver-2 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/005180>.

15. BMS, Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Zerit® Hartkapseln 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/007729>.

16. BMS, Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA. Fachinformation SUSTIVA® 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/006149>.

17. BMS, Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA. Fachinformation REYATAZ® 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 300 mg Hartkapseln 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/008315>.

18. Gilead Sciences Intl Ltd. Fachinformation Stribild® 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg, Filmtabletten 2016 11.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/014689>.

19. Gilead Sciences Intl Ltd. Fachinformation Viread® 123 mg Filmtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/014376>.

20. Gilead Sciences Intl Ltd. Fachinformation Emtriva® 200 mg Hartkapseln 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/008147>.

21. Gilead Sciences Intl Ltd. Fachinformation Genvoya® 150 mg / 150 mg / 200 mg / 10 mg Filmtabletten 2016 13.02.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020875>.

22. Gilead Sciences Intl Ltd. Fachinformation Eviplera® 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten 2016 14.02.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/013486>.

23. Gilead Sciences Intl Ltd. Fachinformation Odefsey® 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten 2016 14.02.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/021120>.

24. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation EDURANT® 25 mg Filmtabletten 2016 20.12.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/013490>.

25. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation PREZISTA® 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen 2016 20.12.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014318>.

26. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation INTELENCE® 200 mg Tabletten 2016 18.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/013467>.

27. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation PREZISTA® 600 mg Filmtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/011601>.

28. MSD, Merck Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation ISENTRESS® 100 mg Kautabletten; ISENTRESS® 25 mg Kautabletten 2014 20.12.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014420>.

29. MSD, Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation ISENTRESS® 400 mg Filmtabletten 2014 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/010718>.

30. Roche Registration Limited. Fachinformation Fuzeon® 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung 2015 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/003617>.

31. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Ziagen® 300 mg Filmtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/006283>.

32. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Retrovir® 100 mg Hartkapseln 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/003439>.

33. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Epivir® 150 mg Filmtabletten; Epivir® 300 mg Filmtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/007834>.

34. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Telzir® 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/008632>.

35. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Tivicay 10 mg Filmtabletten, Tivicay 25 mg Filmtabletten, Tivicay 50 mg Filmtabletten 2017 Feb. 2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020003>.

36. Serrao E; Odde S; Ramkumar K; Neamati N. Raltegravir, elvitegravir, and metoogravir: the birth of" me-too" HIV-1 integrase inhibitors. Retrovirology. 2009; 6(1): 1.

37. Hightower KE; Wang R; DeAnda F; Johns BA; Weaver K; Shen Y, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011; 55(10): 4552-9.

38. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir 2014 30.08.2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/104/#tab/beschluesse>.

39. ViiV, ViiV Healthcare. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dolutegravir (Tivicay®) Modul 4A 2014 07.02.2014. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-454/20140207_Modul4A_Dolutegravir.pdf.

40. EMA, European Medicines Agency ICH Topic E 11 - Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population 2001 20.01.2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002926.pdf.

41. EP, Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 2006 14.02.2017. Available from: https://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf.

42. EMA, European Medicines Agency Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection 2016 16.01.2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209918.pdf.

43. Lehmann B; Mentzer D; Fischer T; Mallinckrodt-Pape K. Klinische Prüfung an Kindern im Spannungsfeld zwischen wissenschaftlichen Anforderungen, der Sicherstellung der korrekten Behandlung und ethischen Aspekten. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz. 2009; 52(4): 410-6.

44. FDA, Food and Drug Administration. Guidance for Industry - E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs 2015 05.09.2013. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073153.pdf>.

45. OARAC, Office of AIDS Research Advisory Council. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection 2016 07.02.2017. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.

46. EMA, European Medicines Agency European Medicines Agency decision P/0061/2015 2015 30.08.2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500186198.pdf.

47. Viani RM; Alvero C; Fenton T; Acosta EP; Hazra R; Townley E, et al. Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-experienced HIV-1 Infected Adolescents: Forty-eight-week Results from IMPAACT P1093. The Pediatric infectious disease journal. 2015; 34(11): 1207-13.

48. G-BA, 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 - Dolutegravir 2014 08.08.2014. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf.

49. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-133 - Dolutegravir zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). 2016 28.11.2016. Report No.

50. EMA, European Medicines Agency Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection 2008 30.10.2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003460.pdf.

51. EMA, European Medicines Agency Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection (Draft) 2013 17.08.2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/09/WC500150733.pdf.

52. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft; ÖAIG, Österreichische AIDS-Gesellschaft ; DGIM, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin ; DSTIG, Deutsche STI-Gesellschaft; DGI, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; GfV, Gesellschaft für Virologie, et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion 2015 11.01.2017. Available from: www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1...

53. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung 2004 30.08.2016. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-233/2004-05-06-Abschluss-HIV.pdf>.

54. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Rilpivirin 2012 13.02.2017. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/28/#tab/beschluesse>.

55. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil 2012 13.02.2017. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/26/#tab/beschluesse>.

56. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft; ÖAIG, Österreichische AIDS-Gesellschaft; DGIM, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; DSTIG, Deutsche STI-Gesellschaft; DGI, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; GfV, Gesellschaft für Virologie, et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. 2012 22.02.2012. Report No.

57. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 127 Rilpivirin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-04) 2012 06.02.2013. Available from: <https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html>.

58. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-072. 2013 30.09.2013. Report No.

59. Mielck A; Vogelmann M; Schweikert B; Leidl R. Gesundheitszustand bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse einer repräsentativen Befragung mit dem EuroQol 5D (EQ-5D). Das Gesundheitswesen. 2010; 72(08/09): 476-86.

60. Justice A; Holmes W; Gifford A; Rabeneck L; Zackin R; Sinclair G, et al. Development and validation of a self-completed HIV symptom index. Journal of Clinical Epidemiology. 2001; 54(12): S77-S90.

61. Marc LG; Wang M-M; Testa MA. Psychometric evaluation of the HIV symptom distress scale. AIDS care. 2012; 24(11): 1432-41.

62. Higgins JP; Thompson SG; Deeks JJ; Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003; 327(7414): 557-60.

63. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden (Version 4.1) 2013 03.12.2013. Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-4-2.pdf.

64. clinicaltrials.gov. A Randomised Trial of Dolutegravir (DTG)-Based Antiretroviral Therapy vs. Standard of Care (SOC) in Children With HIV Infection Starting First-line or Switching to Second-line ART (NCT02259127) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...+OR+s-gsk1349572+OR+“gsk+1349572”+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=116>.

65. EUCTR, EU Clinical Trials Register. randomised trial of dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy vs. standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or switching to second-line ART (EUDRACT 2014-002632-14) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002632-14+>.

66. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. A randomised trial of dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy vs standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or switching to second-line ART (ODYSSEY) (ISRCTN91737921) 2015 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91737921>.

67. clinicaltrials.gov. Phase I/II, Multi-Center, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, Tolerability and Antiviral Activity of Dolutegravir, a Novel Integrase Inhibitor, in Combination Regimens in HIV-1 Infected Infants, Children and Adolescents (NCT01302847) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...2+OR+s-gsk1349572+OR+“gsk+1349572”+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=92>.

68. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Safety of and Immune Response to Dolutegravir in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents (NCT01302847) 2016 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01302847>.

69. Wiznia A; Alvero C; Fenton T; George K; Townley E; Harzra R, et al. IMPAACT 1093: Dolutegravir in 6- to 12-Year-Old HIV-Infected Children: 48-Week Results 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.croiconference.org/sessions/impact-1093-dolutegravir-6-12-year-old-hiv-infected-children-48-week-results>.

70. ViiV, ViiV Healthcare. A Phase I/II, Multi-Center, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Antiviral Activity of GSK1349572, a Novel Integrase Inhibitor, in Combination Regimens in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents: Results of Cohort I Week 48/Cohort IIA Week 24 Analyses. GlaxoSmithKline (GSK), 2015 10.11.2015. Report No.

71. GRADE, Genotypic Resistance-Algorithm Deutschland. HIV-Grade Sequence Analysis - Mutation List Analysis 2016 15.02.2017. Available from: <http://www.hiv-grade.de/grade/deployed/grade.pl?program=hivalg&action=showMutationForm>.

72. Clinicaltrials.gov. A Phase IIb Study to Select a Once Daily Dose of GSK1349572 Administered With Either Abacavir/Lamivudine or Tenofovir/Emtricitabine in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Subjects (NCT00951015) 2013 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...2+OR+s-gsk1349572+OR+“gsk+1349572”+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=61>.

73. EUCTR, EU Clinical Trials Register. A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. (2009-010269-21) 2009 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-010269-21+>.

74. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects ING112276 (NCT00951015) 2015 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951015>.

75. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. (EUCTR2009-010269-21-DE) 2014 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010269-21-DE>.

76. PharmNet.Bund. A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. (2009-010269-21) 2014 20.12.2016. Available from: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR.

77. clinicaltrials.gov. A Randomized, Double-Blind Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 Plus Abacavir/Lamivudine Fixed-Dose Combination Therapy Administered

Once Daily Compared to Atripla Over 96 Weeks in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Subjects (NCT01263015) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...2+OR+s-gsk1349572+OR+“gsk+1349572”+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=68>.

78. EUCTR, EU Clinical Trials Register. A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks ... (2010-020983-39) 2010 20.12.2016. Available from: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-020983-39+\[20.12.2016 11:22:53\]](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-020983-39+[20.12.2016%2011:22:53]).

79. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial) (NCT01263015) 2015 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01263015>.

80. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. A phase 3 clinical trial to compare the safety and effectiveness of GSK1349572 and abacavir/lamivudine compared to Atripla over 96 weeks in patients with HIV infection who have not previously received treatment. (EUCTR2010-020983-39-NL) 2016 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020983-39-NL>.

81. PharmNet.Bund. A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects. (2010-020983-39) 2014 20.12.2016. Available from: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR.

82. clinicaltrials.gov. A Randomized, Double-blind Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 50 mg Once Daily Versus Raltegravir 400 mg Twice Daily, Both Administered With an Investigatorselected Background Regimen Over 48 Weeks in HIV-1 Infected, Integrase Inhibitor-Naïve, Antiretroviral-Experienced Adults (NCT01231516) 2014 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...2+OR+s-gsk1349572+OR+“gsk+1349572”+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=53>.

83. EUCTR, EU Clinical Trials Register. Estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y eficacia de 50 mg una vez al día de GSK1349572 frente a 400 mg dos veces al día de Raltegravir, ambos administrados en com... (2009-018001-51) 2010 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-018001-51+>.

84. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naïve Adults SAILING (NCT01231516) 2015 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01231516>.

85. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y eficacia de 50 mg una vez al día de GSK1349572 frente a 400 mg dos veces al día de Raltegravir, ambos administrados en combinación con una terapia de base seleccionada por el investigador durante 48 semanas en sujetos adultos infectados por el VIH-1, que han recibido tratamiento antirretroviral previo con la excepción de un inhibidor de la integrasa. - N/A (EUCTR2009-018001-51-ES) 2015 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018001-51-ES>.

86. clinicaltrials.gov. ING117175: a Phase IIIb, Randomized, Open-label Study of the Safety and Efficacy of Dolutegravir or Efavirenz Each Administered With Two NRTIs in HIV-1-infected Antiretroviral Therapy-naïve Adults Starting Treatment for Rifampicin-sensitive Tuberculosis (NCT02178592) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...2+OR+s-gsk1349572+OR+“gsk+1349572”+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=87>.

87. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Open-label Study of Dolutegravir (DTG) or Efavirenz (EFV) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Tuberculosis (TB) Co-infection (NCT02178592) 2016 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178592>.

88. clinicaltrials.gov. A Phase 3b, Randomized, Open-label Study of the Antiviral Activity and Safety of Dolutegravir Compared to Lopinavir/Ritonavir Both Administered With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Therapy in HIV-1 Infected Adult Subjects With Treatment Failure on First Line Therapy (NCT02227238) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...+OR+s-gsk1349572+OR+“gsk+1349572”+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=103>.

89. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment (NCT02227238) 2016 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227238>.

90. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Comparative efficacy and safety study of dolutegravir and lopinavir/ritonavir in second-line treatment (RBR-3m6cny) 2016 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3m6cny>.

91. Clinicaltrials.gov. Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: A Pilot Study (NCT02245022) 2015 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...49572+OR+s-gsk1349572+OR+“gsk+1349572”+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=10>.

92. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: A Pilot Study DolPHIN1 (NCT02245022) 2015 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02245022>.

93. clinicaltrials.gov. Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure (ASPIRE) Study (NCT02263326) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...2+OR+s-gsk1349572+OR+“gsk+1349572”+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=35>.

94. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure ASPIRE (NCT02263326) 2016 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02263326>.

95. clinicaltrials.gov. A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Non-inferiority Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Dolutegravir Plus Rilpivirine From Current INI-, NNRTI-, or PI-based Antiretroviral Regimen in HIV-1-Infected Adults Who Are Virologically Suppressed (SWORD-2) (NCT02422797) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...2+OR+s-gsk1349572+OR+“gsk+1349572”+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=99>.

96. EUCTR, EU Clinical Trials Register. A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-,... (2014-005148-16) 2015 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005148-16+>.

97. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-2) (NCT02422797) 2016 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422797>.

98. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and

tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed (EUCTR2014-005148-16-ES) 2015 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005148-16-ES>.

99. PharmNet.Bund. A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed (2014-005148-16) 2015 20.12.2016. Available from: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR.

100. clinicaltrials.gov. A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Non-inferiority Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Dolutegravir Plus Rilpivirine From Current INI-, NNRTI-, or PI-based Antiretroviral Regimen in HIV-1-Infected Adults Who Are Virologically Suppressed (SWORD-1) (NCT02429791) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...2+OR+sgsk1349572+OR+“gsk+1349572”+OR+ticvay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=97>.

101. EUCTR, EU Clinical Trials Register. A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-,... (2014-005147-40) 2015 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005147-40+>.

102. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-1) (NCT02429791) 2016 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429791>.

103. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed. (EUCTR2014-005147-40-ES) 2015 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005147-40-ES>.

104. PharmNet.Bund. A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed (2014-005147-40) 2015 20.12.2016. Available from:

https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR.

105. clinicaltrials.gov. Multi Interventional Study Exploring HIV-1 Residual Replication: a Step Towards HIV-1 Eradication and Sterilizing Cure (NCT02961829) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...+OR+s-gsk1349572+OR+gsk+1349572+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=122>.

106. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Multi Interventional Study Exploring HIV-1 Residual Replication: a Step Towards HIV-1 Eradication and Sterilizing Cure (NCT02961829) 2016 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02961829>.

107. clinicaltrials.gov. Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of a Dolutegravir Monotherapy (Tivicay®) Versus the Maintenance of a Successful Triple Therapy Using Abacavir + Lamivudine + Dolutegravir (Triumeq®) in HIV-1- Infected Patients (NCT02596334) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...72+OR+s-gsk1349572+OR+gsk+1349572+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=2>.

108. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of TiviCAY® Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected Patients MONCAY (CT02596334) 2016 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02596334>.

109. clinicaltrials.gov. Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS): Pilot and Noninferiority Trial Comparing Dolutegravir + Rilpivirine vs. Continued HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) in Patients With Plasma HIV RNA $\leq$ 50 Copies/mL for at Least 2 Years (NCT02069834) 2015 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...2+OR+s-gsk1349572+OR+gsk+1349572+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=76>.

110. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS) DORISS (NCT02069834) 2015 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02069834>.

111. clinicaltrials.gov. A Prospective, Multicenter, Randomized, Open-label Trial to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir When Switching From Standard of Care ART in HIV-patients With Sustained Virological Suppression: The DUALIS Study (NCT02486133) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...2+OR+s-gsk1349572+OR+gsk+1349572+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=91>.

112. EUCTR, EU Clinical Trials Register. DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard o... (2015-000360-34) 2015 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000360-34+>.

113. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir Dualis (NCT02486133) 2016 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02486133>.

114. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression (EUCTR2015-000360-34-DE) 2016 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000360-34-DE>.

115. PharmNet.Bund. DUALISA prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression (2015-000360-34) 2015 20.12.2016. Available from: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR.

116. clinicaltrials.gov. MULTICENTRE STUDY TO ASSESS CHANGES IN BONE MINERAL DENSITY OF THE SWITCH FROM PROTEASE INHIBITORS TO DOLUTEGRAVIR IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS WITH LOW BONE MINERAL DENSITY (NCT01966822) 2015 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...2+OR+s-gsk1349572+OR+“gsk+1349572”+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=51>.

117. EUCTR, EU Clinical Trials Register. MULTICENTRE STUDY TO ASSESS CHANGES IN BONE MINERAL DENSITY OF THE SWITCH FROM PROTEASE INHIBITORS TO DOLUTEGRAVIR IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS WITH LOW BONE MINERAL DENSITY (2013-000547-85) 2013 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000547-85+>.

118. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density (NCT01966822) 2015 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01966822>.

119. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. STUDY TO ASSESS CHANGES IN BONE DENSITY OF THE SWITCH FROM PROTEASE INHIBITORS TO DOLUTEGRAVIR IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS WITH LOW BONE MINERAL DENSITY (EUCTR2013-000547-85-ES) 2015 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000547-85-ES>.

120. clinicaltrials.gov. An Open Label Study Examining the Efficacy and Cardiovascular Risk of Immediate Versus Deferred Switch From a Boosted PI to Dolutegravir (DTG) in HIV Infected Patients With Stable Virological Suppression (NCT02098837) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...2+OR+s-gsk1349572+OR+“gsk+1349572”+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=12>.

121. EUCTR, EU Clinical Trials Register. An open label study examining the efficacy and cardiovascular risk of immediate versus deferred switch from a boosted PI to dolutegravir (DTG) in HIV infected patients with stable virological suppr... (2013-003704-39) 2014 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003704-39+>.

122. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Cardiovascular Risk in HIV Patients Switching From a Boosted Protease Inhibitor (PI) to Dolutegravir (DTG) (NCT02098837) 2016 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02098837>.

123. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. CV risk in HIV patients switching from a boosted PI to DTG (EUCTR2013-003704-39-GB) 2015 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003704-39-GB>.

124. clinicaltrials.gov. Randomized Clinical Trial to Evaluate the Interest of a Down-scaled Treatment Strategy Using Dual Therapy (Nucleoside Analogs) in HIV Infected Patients Already Being Treated Using Triple Therapy, Who Present With a Successful Virological Control and for Which the HIV Reservoir is Low to Moderate (NCT02302547) 2015 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...vir+OR+gsk1349572+OR+s-gsk1349572+OR+“gsk+1349572”+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=131>.

125. EUCTR, EU Clinical Trials Register. The Central Nervous System Effects of Two Different HIV-Integrase Inhibitor Containing Antiretroviral Regimens. (2014-003710-84) 2014 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003710-84+>.

126. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. The CNS Integrase Inhibitor Study (EUCTR2014-003710-84-GB) 2015 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003710-84-GB>.

127. clinicaltrials.gov. The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial (NCT02401828) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...72+OR+s-gsk1349572+OR+“gsk+1349572”+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=8>.

128. EUCTR, EU Clinical Trials Register. The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial (2014-005454-19) 2015 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005454-19+>.

129. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial DOMONO (NCT02401828) 2016 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401828>.

130. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. De Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial (EUCTR2014-005454-19-NL) 2015 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005454-19-NL>.

131. EUCTR, EU Clinical Trials Register. An open-label, randomized, controlled clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged viro... (2015-000274-35) 2015 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000274-35+>.

132. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged virological suppression. (EUCTR2015-000274-35-ES) 2015 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000274-35-ES>.

133. clinicaltrials.gov. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial Comparing Antiretroviral Intensification With Maraviroc and Dolutegravir With No Intensification or Intensification With Dolutegravir Alone for the Treatment of Cognitive Impairment in HIV (NCT02519777) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...+OR+s-gsk1349572+OR+“gsk+1349572”+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=112>.

134. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Integrase and Maraviroc Intensification for Neurocognitive Dysfunction (InMIND) (NCT02519777) 2016 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02519777>.

135. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Integrase and Maraviroc Intensification for Neurocognitive Dysfunction InMIND (NCT02406196) 2015 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406196>.

136. clinicaltrials.gov. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching From a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of GS-9883/F/TAF in HIV-1 Infected Subjects Who Are Virologically Suppressed (NCT02603120) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...+OR+s-gsk1349572+OR+“gsk+1349572”+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=102>.

137. EUCTR, EU Clinical Trials Register. 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... (2015-004025-14) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004025-14+>.

138. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed (NCT02603120) 2016 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603120>.

139. PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of GS-9883/F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed (2015-004025-14) 2015 20.12.2016. Available from: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR.

140. clinicaltrials.gov. A Phase 2b Randomized, Active-Controlled, Staged, Open-label Trial to Investigate Safety and Efficacy of BMS-955176 in Combination With Dolutegravir and Atazanavir (With or Without Ritonavir) in Treatment-Experienced HIV-1 Infected Adults (NCT02386098) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02386098?term=dolutegravir+OR+gsk1349572+OR+s-gsk1349572+OR+“gsk+1349572”+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=118>.

141. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Strategy-confirming Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-experienced Adults (NCT02386098) 2016 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02386098>.

142. clinicaltrials.gov. Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity (The 'deNUC' Study; TMC114HIV2030) (NCT02499978) 2016 20.12.2016. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/...2+OR+s-gsk1349572+OR+gsk1349572+OR+tivicay+OR+dtg+OR+1051375-16-6&rank=46>.

143. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity TMC114HIV2030 (NCT02499978) 2016 20.12.2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499978>.

144. Negredo E; Estrada V; Domingo P; del Mar Gutiérrez M; Mateo GM; Puig J, et al. Switching from a ritonavir-boosted PI to dolutegravir as an alternative strategy in virologically suppressed HIV-infected individuals. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016; dkw504.

145. GSK, GlaxoSmithKline. A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects (Week 48) (GSK1349572, SPRING-1 48 Wochen). 2011 23.02.2011. Report No.

146. ViiV, ViiV Healthcare. A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects (GSK1349572, SPRING-1 96 Wochen). 2012 16.11.2012. Report No.

147. clinicaltrials.gov. A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naïve Subjects (ING112276) (NCT00951015, results) 2013 30.01.2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00951015>.

148. Rockstroh J; Felizarta F; Maggiolo F; Pulido F; Stellbrink H; Tsybakova O, et al. Once-daily S/GSK1349572 combination therapy in antiretroviral-naïve adults: rapid and potent 24-week antiviral responses in SPRING-1 (ING112276). Journal of the International AIDS Society. 2010; 13(4): O50.

149. Stellbrink H-J; Reynes J; Lazzarin A; Voronin E; Pulido F; Felizarta F, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *Aids*. 2013; 27(11): 1771-8.

150. van Lunzen J; Maggiolo F; Arribas JR; Rakhmanova A; Yeni P; Young B, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *The Lancet infectious diseases*. 2012; 12(2): 111-8.

151. ViiV, ViiV Healthcare. efficacy of dolutegravir plus abacavir-lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects (SINGLE 48 Wochen). 2012 18.08.2012. Report No.

152. ViiV, ViiV Healthcare. A Phase III, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir-lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects; Week 144 report (SINGLE 144 Wochen). 2015 11.06.2015. Report No.

153. ViiV, ViiV Healthcare. A Phase III, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir-lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects (SINGLE 96 Wochen). 2013 20.08.2013. Report No.

154. clinicaltrials.gov. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial) (NCT01263015, results) 2016 30.01.2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01263015>.

155. EUCTR, EU Clinical Trials Register. A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. (2010-020983-39, results) 2016 30.01.2017. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020983-39/results>.

156. Walmsley SL; Antela A; Clumeck N; Duiculescu D; Eberhard A; Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir–lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369(19): 1807-18.

157. Tebas P; Kumar P; Hicks C; Granier C; Wynne B; Min S, et al. Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus

dolutegravir+ abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naive adults over 144 weeks. AIDS (London, England). 2015; 29(18): 2459-64.

158. Walmsley S; Baumgarten A; Berenguer J; Felizarta F; Florence E; Khuong-Josses M-A, et al. Brief report: dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naive patients: week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2015; 70(5): 515-9.

159. ViiV, ViiV Healthcare. A Phase III Randomized, Double-blind Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 50 mg Once Daily Versus Raltegravir 400 mg Twice Daily, Both Administered with an Investigatorselected Background Regimen Over 48 Weeks in HIV-1 Infected, Integrase Inhibitor-Naïve, Antiretroviral Therapy-Experienced Adults - Week 48 Results (GSK1349572, SAILING Studienbericht). 2013 31.05.2013. Report No.

160. clinicaltrials.gov. A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults (SAILING) (NCT01231516, results) 2014 30.01.2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01231516?term=NCT01231516&rank=1>.

161. Cahn P; Pozniak AL; Mingrone H; Shuldyakov A; Brites C; Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. The Lancet. 2013; 382(9893): 700-8.

162. ViiV, ViiV Healthcare. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dolutegravir (Tivicay®) Modul 3 A 2014 07.02.2014. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-453/20140207_Modul3_Dolutegravir.pdf.

163. ViiV, ViiV Healthcare. Post-Hoc Subgroup Analyses ING112276 (SPRING-1 Study). 2013 25.07.2013. Report No.

164. ViiV, ViiV Healthcare. Post-Hoc Subgroup Analyses ING114467 (SINGLE Study). 2013 26.07.2013. Report No.

165. ViiV, ViiV Healthcare. Post-Hoc Subgroup Analyses ING111762 (SAILING Study). 2013 26.07.2013. Report No.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-413: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials - RCT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	20.12.2016	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	dolutegravir* (Word variations have been searched)	67
2	*1349572* (Word variations have been searched)	14
3	tivicay* (Word variations have been searched)	4
4	dtg* (Word variations have been searched)	62
5	1051375-16-6 (Word variations have been searched)	0
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	110

Tabelle 4-414: Bibliografische Literaturrecherche in Embase - RCT

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Elsevier Embase	
Datum der Suche	20.12.2016	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Filter für Embase-Ergebnisse: [embase]/lim ¹⁸	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'dolutegravir'/exp OR dolutegravir*	946
2	gsk1349572* OR sgsk1349572* OR 's gsk1349572*' OR 's-gsk1349572*' OR 's/gsk1349572*' OR 's_gsk1349572*' OR 'gsk 1349572*' OR 'sgsk 1349572*' OR 's gsk 1349572*' OR 's-gsk 1349572*' OR 's/gsk 1349572*' OR 's_gsk 1349572*'	118
3	'tivicay'/exp OR tivica*	882
4	dtg*	1.962
5	'1051375-16-6':m	690
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2.731
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 AND [embase]/lim	2.408
8	'hiv'/exp OR hiv*	365.066
9	'human immunodeficiency virus'/exp OR 'human immunodeficiency virus infection'/exp OR 'human immun* vir*' OR 'human immun* deficienc* vir*' OR 'human immun* vir* infection*' OR 'human immun* deficienc* vir* infection'	431.560
10	'aids'/exp OR aids*	276.997
11	'acquired immune deficiency syndrome'/exp OR 'acquir* immune* syndrom*' OR 'acquir* immune* deficienc* syndrom*'	143.655
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	523.195
13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 AND [embase]/lim	410.263
14	#7 AND #13	916

¹⁸ Um die Zahl der Duplikate zu reduzieren, werden nur Ergebnisse angezeigt, die in Embase enthalten sind.

Tabelle 4-415: Bibliografische Literaturrecherche in Medline - RCT

Datenbankname		Medline
Suchoberfläche		Elsevier Embase
Datum der Suche		20.12.2016
Zeitsegment		-
Suchfilter		Filter für Medline-Ergebnisse: [medline]/lim NOT [embase]/lim ¹⁹
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'dolutegravir'/exp OR dolutegravir*	946
2	gsk1349572* OR sgsk1349572* OR 's gsk1349572*' OR 's-gsk1349572*' OR 's/gsk1349572*' OR 's_gsk1349572*' OR 'gsk 1349572*' OR 'sgsk 1349572*' OR 's gsk 1349572*' OR 's-gsk 1349572*' OR 's_gsk 1349572*' OR 's_gsk 1349572*'	118
3	‘tivicay’/exp OR tivicay*	882
4	dtg*	1.962
5	'1051375-16-6':rn	690
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2.731
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 AND [medline]/lim	1.594
8	'hiv'/exp OR hiv*	365.066
9	'human immunodeficiency virus'/exp OR 'human immunodeficiency virus infection'/exp OR ‘human immun* vir*’ OR ‘human immun* deficienc* vir*’ OR ‘human immun* vir* infection*’ OR ‘human immun* deficienc* vir* infection’	431.560
10	'aids'/exp OR aids*	276.997
11	'acquired immune deficiency syndrome'/exp OR 'acquir* immune* syndrom*' OR 'acquir* immune* deficienc* syndrom*'	143.655
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	523.195
13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 AND [medline]/lim	383.851
14	#7 AND #13	411
15	#7 AND #13 AND [medline]/lim NOT [embase]/lim	17

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

¹⁹ Um die Zahl der Duplikate zu reduzieren, werden nur Ergebnisse angezeigt, die nicht in Embase angezeigt werden.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Anhang 4-A4.1: Suche nach weiteren Untersuchungen - Anwendungsgebiet**

Tabelle 4-416: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	20.12.2016	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	dolutegravir* (Word variations have been searched)	67
2	*1349572* (Word variations have been searched)	14
3	tivicay* (Word variations have been searched)	4
4	dtg* (Word variations have been searched)	62
5	1051375-16-6 (Word variations have been searched)	0
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	110

Tabelle 4-417: Bibliografische Literaturrecherche in Embase - weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Datenbankname		Embase
Suchoberfläche		Elsevier Embase
Datum der Suche		20.12.2016
Zeitsegment		-
Suchfilter		Filter für Embase-Ergebnisse: [embase]/lim ²⁰
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'dolutegravir'/exp OR dolutegravir*	946
2	gsk1349572* OR sgsk1349572* OR 's gsk1349572*' OR 's-gsk1349572*' OR 's/gsk1349572*' OR 's_gsk1349572*' OR 'gsk 1349572*' OR 'sgsk 1349572*' OR 's gsk 1349572*' OR 's-gsk 1349572*' OR 's/gsk 1349572*' OR 's_gsk 1349572*'	118
3	'tivicay'/exp OR tivica*	882
4	dtg*	1.962
5	'1051375-16-6':rn	690
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2.731
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 AND [embase]/lim	2.408
8	'hiv'/exp OR hiv*	365.066
9	'human immunodeficiency virus'/exp OR 'human immunodeficiency virus infection'/exp OR 'human immun* vir*' OR 'human immun* deficienc* vir*' OR 'human immun* vir* infection*' OR 'human immun* deficienc* vir* infection'	431.560
10	'aids'/exp OR aids*	276.997
11	'acquired immune deficiency syndrome'/exp OR 'acquir* immune* syndrom*' OR 'acquir* immune* deficienc* syndrom*'	143.655
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	523.195
13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 AND [embase]/lim	410.263
14	#7 AND #13	916

²⁰ Um die Zahl der Duplikate zu reduzieren, werden nur Ergebnisse angezeigt, die in Embase enthalten sind.

Tabelle 4-418: Bibliografische Literaturrecherche in Medline - weitere Untersuchungen – Anwendungsgebiet

Datenbankname		Medline
Suchoberfläche		Elsevier Embase
Datum der Suche		20.12.2016
Zeitsegment		-
Suchfilter		Filter für Medline-Ergebnisse: [medline]/lim NOT [embase]/lim ²¹
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'dolutegravir'/exp OR dolutegravir*	946
2	gsk1349572* OR sgsk1349572* OR 's gsk1349572*' OR 's-gsk1349572*' OR 's/gsk1349572*' OR 's_gsk1349572*' OR 'gsk 1349572*' OR 'sgsk 1349572*' OR 's gsk 1349572*' OR 's-gsk 1349572*' OR 's/gsk 1349572*' OR 's_gsk 1349572*'	118
3	'tivicay'/exp OR tivica*	882
4	dtg*	1.962
5	'1051375-16-6':rn	690
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2.731
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 AND [medline]/lim	1.594
8	'hiv'/exp OR hiv*	365.066
9	'human immunodeficiency virus'/exp OR 'human immunodeficiency virus infection'/exp OR 'human immun* vir*' OR 'human immun* deficienc* vir*' OR 'human immun* vir* infection*' OR 'human immun* deficienc* vir* infection'	431.560
10	'aids'/exp OR aids*	276.997
11	'acquired immune deficiency syndrome'/exp OR 'acquir* immune* syndrom*' OR 'acquir* immune* deficienc* syndrom*'	143.655
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	523.195
13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 AND [medline]/lim	383.851
14	#7 AND #13	411
15	#7 AND #13 AND [medline]/lim NOT [embase]/lim	17

²¹ Um die Zahl der Duplikate zu reduzieren, werden nur Ergebnisse angezeigt, die nicht in Embase angezeigt werden.

Anhang 4-A4.2: Suche nach weiteren Untersuchungen – Evidenztransfer

Tabelle 4-419: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	20.12.2016	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	dolutegravir* (Word variations have been searched)	67
2	*1349572* (Word variations have been searched)	14
3	tivicay* (Word variations have been searched)	4
4	dtg* (Word variations have been searched)	62
5	1051375-16-6 (Word variations have been searched)	0
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	110

Tabelle 4-420: Bibliografische Literaturrecherche in Embase - weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Datenbankname		Embase
Suchoberfläche		Elsevier Embase
Datum der Suche		20.12.2016
Zeitsegment		-
Suchfilter		Filter für Embase-Ergebnisse: [embase]/lim ²²
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'dolutegravir'/exp OR dolutegravir*	946
2	gsk1349572* OR sgsk1349572* OR 's gsk1349572*' OR 's-gsk1349572*' OR 's/gsk1349572*' OR 's_gsk1349572*' OR 'gsk 1349572*' OR 'sgsk 1349572*' OR 's gsk 1349572*' OR 's-gsk 1349572*' OR 's/gsk 1349572*' OR 's_gsk 1349572*'	118
3	'tivicay'/exp OR tivica*	882
4	dtg*	1.962
5	'1051375-16-6':rn	690
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2.731
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 AND [embase]/lim	2.408
8	'hiv'/exp OR hiv*	365.066
9	'human immunodeficiency virus'/exp OR 'human immunodeficiency virus infection'/exp OR 'human immun* vir*' OR 'human immun* deficienc* vir*' OR 'human immun* vir* infection*' OR 'human immun* deficienc* vir* infection'	431.560
10	'aids'/exp OR aids*	276.997
11	'acquired immune deficiency syndrome'/exp OR 'acquir* immune* syndrom*' OR 'acquir* immune* deficienc* syndrom*'	143.655
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	523.195
13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 AND [embase]/lim	410.263
14	#7 AND #13	916

²² Um die Zahl der Duplikate zu reduzieren, werden nur Ergebnisse angezeigt, die in Embase enthalten sind.

Tabelle 4-421: Bibliografische Literaturrecherche in Medline - weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

Datenbankname		Medline
Suchoberfläche		Elsevier Embase
Datum der Suche		20.12.2016
Zeitsegment		-
Suchfilter		Filter für Medline-Ergebnisse: [medline]/lim NOT [embase]/lim ²³
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'dolutegravir'/exp OR dolutegravir*	946
2	gsk1349572* OR sgsk1349572* OR 's gsk1349572*' OR 's-gsk1349572*' OR 's/gsk1349572*' OR 's_gsk1349572*' OR 'gsk 1349572*' OR 'sgsk 1349572*' OR 's gsk 1349572*' OR 's-gsk 1349572*' OR 's/gsk 1349572*' OR 's_gsk 1349572*'	118
3	'tivicay'/exp OR tivica*	882
4	dtg*	1.962
5	'1051375-16-6':rn	690
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2.731
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 AND [medline]/lim	1.594
8	'hiv'/exp OR hiv*	365.066
9	'human immunodeficiency virus'/exp OR 'human immunodeficiency virus infection'/exp OR 'human immun* vir*' OR 'human immun* deficienc* vir*' OR 'human immun* vir* infection*' OR 'human immun* deficienc* vir* infection'	431.560
10	'aids'/exp OR aids*	276.997
11	'acquired immune deficiency syndrome'/exp OR 'acquir* immune* syndrom*' OR 'acquir* immune* deficienc* syndrom*'	143.655
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	523.195
13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 AND [medline]/lim	383.851
14	#7 AND #13	411
15	#7 AND #13 AND [medline]/lim NOT [embase]/lim	17

²³ Um die Zahl der Duplikate zu reduzieren, werden nur Ergebnisse angezeigt, die nicht in Embase angezeigt werden.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Tabelle 4-422: Suche in clinicaltrials.gov - RCT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	20.12.2016
Suchstrategie	Advanced Search: dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR "gsk 1349572" OR tivica OR dtg OR 1051375-16-6 [All Fields]
Treffer	147

Tabelle 4-423: Suche in EU-CTR - RCT

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	20.12.2016
Suchstrategie	Basic Search: dolutegravir OR gsk1349572 OR "s-gsk1349572" OR "gsk 1349572" OR tivica OR dtg OR 1051375-16-6
Treffer	43

Tabelle 4-424: Suche in WHO ICTRP - RCT

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	20.12.2016
Suchstrategie	Basic Search: dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR gsk 1349572 OR tivicay OR dtg OR 1051375-16-6
Treffer	158

Tabelle 4-425: Suche in Pharmnet.Bund - RCT

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	20.12.2016
Suchstrategie 1	dolutegravir [Textfelder] ODER ?1349572? [Textfelder] ODER tivicay [Textfelder] ODER dtg [Textfelder] ODER 1051375-16-6 [CAS-number]
Treffer 1	11

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**Anhang 4-B4.1: Suche nach weiteren Untersuchungen - Anwendungsgebiet**

Tabelle 4-426: Suche in clinicaltrials.gov – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	20.12.2016
Suchstrategie	Advanced Search: dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR “gsk 1349572” OR tivica ^y OR dtg OR 1051375-16-6 [All Fields]
Treffer	147

Tabelle 4-427: Suche in EU-CTR – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	20.12.2016
Suchstrategie	Basic Search: dolutegravir OR gsk1349572 OR “s-gsk1349572” OR "gsk 1349572" OR tivica ^y OR dtg OR 1051375-16-6
Treffer	43

Tabelle 4-428: Suche in WHO ICTRP – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	20.12.2016
Suchstrategie	Basic Search: dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR gsk 1349572 OR tivica ^y OR dtg OR 1051375-16-6
Treffer	158

Tabelle 4-429: Suche in Pharmnet.Bund – weitere Untersuchungen – Anwendungsgebiet

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	20.12.2016
Suchstrategie 1	dolutegravir [Textfelder] ODER ?1349572? [Textfelder] ODER tivica ^y [Textfelder] ODER dtg [Textfelder] ODER 1051375-16-6 [CAS-number]
Treffer 1	11

Anhang 4-B4.2: Suche nach weiteren Untersuchungen - Evidenztransfer

Tabelle 4-430: Suche in clinicaltrials.gov – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	20.12.2016
Suchstrategie	Advanced Search: dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR “gsk 1349572” OR tivicay OR dtg OR 1051375-16-6 [All Fields]
Treffer	147

Tabelle 4-431: Suche in EU-CTR – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	20.12.2016
Suchstrategie	Basic Search: dolutegravir OR gsk1349572 OR “s-gsk1349572” OR "gsk 1349572" OR tivicay OR dtg OR 1051375-16-6
Treffer	43

Tabelle 4-432: Suche in WHO ICTRP – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	20.12.2016
Suchstrategie	Basic Search: dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR gsk 1349572 OR tivicay OR dtg OR 1051375-16-6
Treffer	158

Tabelle 4-433: Suche in Pharmnet.Bund – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	20.12.2016
Suchstrategie 1	dolutegravir [Textfelder] ODER ?1349572? [Textfelder] ODER tivicay [Textfelder] ODER dtg [Textfelder] ODER 1051375-16-6 [CAS-number]
Treffer 1	11

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

Tabelle 4-434: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT

Nr	Autoren	Titel	Journal	Ausschlussgrund
1	De Mulder, M., York, V., Wiznia, A., Michaud, H., Nixon, D., Holguin, A. and Rosenberg, M.	HIV-1 drug resistance prevalence, drug susceptibility and variant characterization in the jacobi medical center paediatric cohort, bronx, NY, USA	HIV Medicine. 2014; 15(3):135-143	E5; E4
2	Doyle, T., Dunn, D. T., Ceccherini-Silberstein, F., De Mendoza, C., Garcia, F., Smit, E., Fearnhill, E., Marcelin, A. G., Martinez-Picado, J., Kaiser, R., Geretti, A. M., Calvez, V., Malet, I., Pino, M., Santos, J. R. and Clotet, B.	Integrase inhibitor (INI) genotypic resistance in treatment-naive and raltegravir-experienced patients infected with diverse HIV-1 clades	Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2015; 70(11):3080-3086	E5
3	Gubavu, C., Prazuck, T., Niang, M., Buret, J., Mille, C., Guinard, J., Avettand-Fènoël, V. and Hocqueloux, L.	Dolutegravir-based monotherapy or dual therapy maintains a high proportion of viral suppression even in highly experienced HIV-1-infected patients	Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016; 71(4):1046-1050	E1
4	Lazenby, G. B., Mmeje, O., Fisher, B. M., Weinberg, A., Aaron, E. K., Keating, M., Luque, A. E., Willers, D., Cohan, D. and Money, D.	Antiretroviral resistance and pregnancy characteristics of women with perinatal and nonperinatal HIV Infection	Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2016; 2016	E1
5	Moltó, J., Graterol, F., Miranda, C., Khoo, S., Bancu, D. I., Amara, A., Bonjoch, A. and Clotet, B.	Removal of dolutegravir by hemodialysis in HIV-Infected patients with end-stage renal disease	Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2016; 60(4):2564-2566	E5
6	Sayan, M., Gündüz, A., Ersöz, G., İnan, A., Deveci, A., Özgür, G., Sargin, F., Karagöz, G., İnci, A., İnan, D., Ülçay, A., Karaoğlu, İ., Kaya, S., Kutlu, S. S., Süer, K., Çağatay, A. and Akalın, H.	Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) Resistance Mutations in HIV-1 Infected Turkish Patients	HIV Clinical Trials. 2016; 17(3):109-113	E1; E5

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**Anhang 4-C4.1: Suche nach weiteren Untersuchungen – Anwendungsgebiet**

Tabelle 4-435: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Nr	Autoren	Titel	Journal	Ausschlussgrund
1	De Mulder, M., York, V., Wiznia, A., Michaud, H., Nixon, D., Holguin, A. and Rosenberg, M.	HIV-1 drug resistance prevalence, drug susceptibility and variant characterization in the jacobi medical center paediatric cohort, bronx, NY, USA	HIV Medicine. 2014; 15(3):135-143	E2
2	Fourati, S., Charpentier, C., Amiel, C., Morand-Joubert, L., Reigadas, S., Trabaud, M. A., Delaugerre, C., Nicot, F., Rodallec, A., Maillard, A., Mirand, A., Jeulin, H., Montès, B., Barin, F., Bettinger, D., Le Guillou-Guillemette, H., Vallet, S., Signori-Schmuck, A., Descamps, D., Calvez, V., Flandre, P., Marcelin, A. G., Lagier, E., Roussel, C., Le Guillou, H., Alloui, C., Bettinger, D., Pallier, C., Fleury, H., Reigadas, S., Bellecave, P., Recordon-Pinson, P., Payan, C., Vallet, S., Vabret, A., Henquell, C., Mirand, A., Bouvier-Alias, M., de Rougemont, A., Dos Santos, G., Morand, P., Signori-Schmuck, A., Bocket, L., Rogez, S., Andre, P., Tardy, J. C., Trabaud, M. A., Tamalet, C., Delamare, C., Montes, B., Schvoerer, E., Ferre, V., André-Garnier, E., Cottalorda, J., Guinard, J., Guignon, A., Descamps, D., Brun-Vézinet, F., Charpentier, C., Visseaux, B., Peytavin, G., Krivine, A., Si-Mohamed, A., Avettand-Fenoel, V., Marcelin, A. G., Calvez, V., Lambert-Niclot, S., Soulié, C., Wirten, M., Morand-Joubert, L., Delaugerre, C., Chaix, M. L., Amiel, C., Schneider, V., Giraudeau, G., Brodard, V., Maillard, A., Plantier, J. C., Chaplain, C., Bourlet, T., Fafi-Kremer, S., Stoll-Keller, F., Schmitt, M. P., Barth,	Cross-resistance to elvitegravir and dolutegravir in 502 patients failing on raltegravir: A French national study of raltegravir-experienced HIV-1-infected patients	Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014; 70(5):1507-1512	E1

	H., Yerly, S., Poggi, C., Izopet, J., Raymond, S., Barin, F., Chaillon, A., Marque-Juillet, S., Roque-Afonso, A. M., Haïm-Boukoba, S., Flandre, P., Grudé, M., Assoumou, L. and Costagliola, D.			
3	Castagna, A., Maggiolo, F., Penco, G., Wright, D., Mills, A., Grossberg, R., Molina, J. M., Chas, J., Durant, J., Moreno, S., Doroana, M., Ait-Khaled, M., Huang, J., Min, S., Song, I., Vavro, C., Nichols, G. and Yeo, J. M.	Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study	Journal of Infectious Diseases. 2014; 210(3):354-362	E1
4	Rojas, J., Blanco, J. L., Marcos, M. A., Lonca, M., Tricas, A., Moreno, L., Gonzalez-Cordon, A., Torres, B., Mallolas, J., Garcia, F., Gatell, J. M. and Martinez, E.	Dolutegravir monotherapy in HIV-infected patients with sustained viral suppression	Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016; 71(7):1975-1981	E1
5	Doyle, T., Dunn, D. T., Ceccherini-Silberstein, F., De Mendoza, C., Garcia, F., Smit, E., Fearnhill, E., Marcelin, A. G., Martinez-Picado, J., Kaiser, R., Geretti, A. M., Calvez, V., Malet, I., Pino, M., Santos, J. R. and Clotet, B.	Integrase inhibitor (INI) genotypic resistance in treatment-naïve and raltegravir-experienced patients infected with diverse HIV-1 clades	Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2015; 70(11):3080-3086	E1
6	Gubavu, C., Prazuck, T., Niang, M., Buret, J., Mille, C., Guinard, J., Avettand-Fènoël, V. and Hocqueloux, L.	Dolutegravir-based monotherapy or dual therapy maintains a high proportion of viral suppression even in highly experienced HIV-1-infected patients	Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016; 71(4):1046-1050	E1
7	Lazenby, G. B., Mmeje, O., Fisher, B. M., Weinberg, A., Aaron, E. K., Keating, M., Luque, A. E., Willers, D., Cohan, D. and Money, D.	Antiretroviral resistance and pregnancy characteristics of women with perinatal and nonperinatal HIV Infection	Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2016; 2016():	E1
8	Moltó, J., Graterol, F., Miranda, C., Khoo, S., Bancu, D. I., Amara, A., Bonjoch, A. and Clotet, B.	Removal of dolutegravir by hemodialysis in HIV-Infected patients with end-stage renal disease	Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2016; 60(4):2564-2566	E1
9	De Boer, M. G. J., Van Den Berk, G. E. L., Van Holten, N., Orszycyn, J. E., Dorama, W., Ait Moha, D. and Brinkman, K.	Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice	AIDS. 2016; 30(18):2831-2834	E1
10	Sayan, M., Gündüz, A., Ersöz, G., İnan, A., Deveci, A., Özgür, G., Sargin, F., Karagöz, G., İnci, A., İnan, D., Ülçay, A., Karaoğlu, İ., Kaya, S., Kutlu, S. S., Süer, K., Çağatay, A. and Akalın, H.	Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) Resistance Mutations in HIV-1 Infected Turkish Patients	HIV Clinical Trials. 2016; 17(3):109-113	E1

11	Eron, J. J., Clotet, B., Durant, J., Katlama, C., Kumar, P., Lazzarin, A., Poizot-Martin, I., Richmond, G., Soriano, V., Ait-Khaled, M., Fujiwara, T., Huang, J., Min, S., Vavro, C., Yeo, J., Walmsley, S. L., Cox, J., Reynes, J., Morlat, P., Vittecoq, D., Livrozet, J. M., Fernández, P. V., Gatell, J. M., DeJesus, E., DeVente, J., Lalezari, J. P., McCurdy, L. H., Sloan, L. A., Young, B., LaMarca, A. and Hawkins, T.	Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-Week results of the VIKING study	Journal of Infectious Diseases. 2013; 207(5):740-748	E1
12	Grant, J. L., Hawkins, C., Brooks, H., Palella, F. J., Koppe, S. W. P., Abecassis, M. M. and Stosor, V.	Successful sofosbuvir-based therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus infection	AIDS. 2016; 30(1):93-98	E1
13	Capetti, A. F., Sterrantino, G., Cossu, M. V., Orofino, G., Barbarini, G., De Socio, G. V., Di Giambenedetto, S., Di Biagio, A., Celesia, B. M., Argenterì, B. and Rizzardini, G.	Switch to dolutegravir plus Rilpivirine dual therapy in cART-Experienced subjects: An observational cohort	PLoS ONE. 2016; 11(10):	E1

Anhang 4-C4.2: Suche nach weiteren Untersuchungen – Evidenztransfer

Tabelle 4-436: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Nr	Autoren	Titel	Journal	Ausschlussgrund
1	Doyle, T., Dunn, D. T., Ceccherini-Silberstein, F., De Mendoza, C., Garcia, F., Smit, E., Fearnhill, E., Marcelin, A. G., Martinez-Picado, J., Kaiser, R., Geretti, A. M., Calvez, V., Malet, I., Pino, M., Santos, J. R. and Clotet, B.	Integrase inhibitor (INI) genotypic resistance in treatment-naïve and raltegravir-experienced patients infected with diverse HIV-1 clades	Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2015; 70(11):3080-3086	E5
2	Gubavu, C., Prazuck, T., Niang, M., Buret, J., Mille, C., Guinard, J., Avettand-Fènoël, V. and Hocqueloux, L.	Dolutegravir-based monotherapy or dual therapy maintains a high proportion of viral suppression even in highly experienced HIV-1-infected patients	Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016; 71(4):1046-1050	E5
3	Lazenby, G. B., Mmeje, O., Fisher, B. M., Weinberg, A., Aaron, E. K., Keating, M., Luque, A. E., Willers, D., Cohan, D. and Money, D.	Antiretroviral resistance and pregnancy characteristics of women with perinatal and nonperinatal HIV Infection	Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2016; 2016	E5
4	Moltó, J., Graterol, F., Miranda, C., Khoo, S., Bancu, D. I., Amara, A., Bonjoch, A. and Clotet, B.	Removal of dolutegravir by hemodialysis in HIV-Infected patients with end-stage renal disease	Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2016; 60(4):2564-2566	E5
5	Quercia, R., Roberts, J., Martin-Carpenter, L. and Zala, C.	Comparative Changes of Lipid Levels in Treatment-Naïve, HIV-1-Infected Adults Treated with Dolutegravir vs. Efavirenz, Raltegravir, and Ritonavir-Boosted Darunavir-Based Regimens Over 48 Weeks	Clinical Drug Investigation. 2015; 35(3):211-219	A2
6	Sayan, M., Gündüz, A., Ersöz, G., İnan, A., Deveci, A., Özgür, G., Sargin, F., Karagöz, G., İnci, A., İnan, D., Ülçay, A., Karaoğlu, İ., Kaya, S., Kutlu, S. S., Süer, K., Çağatay, A. and Akalın, H.	Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) Resistance Mutations in HIV-1 Infected Turkish Patients	HIV Clinical Trials. 2016; 17(3):109-113	E5

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

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

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

Tabelle 4-437: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
1	NCT00042289	Allergy, National Institute of, Diseases, Infectious, Health, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child and Development, Human	2003	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	E5
2	NCT00151541	Allergan	2005	A Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of 5% Dapsone Topical Gel, (DTG) Twice Daily in Combination With Once Daily Vehicle Control, Adapalene Gel 0.1% or Benzoyl Peroxide Gel 4%	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151541	E2
3	NCT00537966	Zurich, University of	2002	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966	E1
4	NCT00555035	GlaxoSmithKline	2007	GSK1349572 First Time in Human Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555035	E1
5	NCT00631592	GlaxoSmithKline	2008	GSK1349572 Repeat Dose Escalation and Relative Bioavailability Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631592	E1
6	NCT00708110	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2008	Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708110	E1
7	NCT00726336	GlaxoSmithKline	2008	GSK1349572 Drug Interaction With Tenofovir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726336	E1
8	NCT00774111	GlaxoSmithKline and Shionogi	2008	GSK1349572 Drug Interaction Study With Etravirine	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774111	E1
9	NCT00774735	GlaxoSmithKline and Shionogi	2008	GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease Inhibitors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774735	E1
10	NCT00828763	GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	GSK1349572 Mass Balance Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828763	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
11	NCT00841776	Stiefel, a GSK Company and GlaxoSmithKline	2007	Comparative Antimicrobial Efficacy of Two Topical Acne Therapies for the Treatment of Facial Acne	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841776	E1
12	NCT00858455	GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	A Study to Evaluate the Effect of Antacid and Multivitamin and Mineral Tablet on the Study Drug GSK1349572	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00858455	E1
13	NCT00867152	Healthcare, ViiV and Shionogi	2009	GSK1349572 Drug Interaction With Etravirine and Either Darunavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867152	E1
14	NCT00883935	GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	GSK1349572 Drug Interaction Study With Atazanavir/Ritonavir and Atazanavir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883935	E1
15	NCT00942136	GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942136	E1
16	NCT00950859	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2009	A Pilot Study Assessing the Integrase Inhibitor GSK1349572 in HIV-infected Persons With Virus Resistant to Raltegravir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950859	E1
17	NCT00951015	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2009	A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951015	E1
18	NCT00996021	GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	Study to Assess Cardiac Conduction of GSK1349572	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996021	E1
19	NCT01068925	GlaxoSmithKline and Shionogi	2010	Drug Interaction Study Between GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068925	E1
20	NCT01098513	GlaxoSmithKline	2010	GSK1349572 Relative Bioavailability Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098513	E1
21	NCT01098526	GlaxoSmithKline and Shionogi	2010	GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098526	E1
22	NCT01209065	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2010	GSK1349572 Drug Interaction Study With Fosamprenavir/Ritonavir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209065	E1
23	NCT01214993	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214993	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
				Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects		
24	NCT01227824	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824	E1
25	NCT01231516	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231516	E1
26	NCT01231529	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	GSK1349572 Hepatic Impairment Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231529	E1
27	NCT01231542	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Phase 1, Open Label, Two Arm, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of Rifampin and Rifabutin on GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Male and Female Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231542	E1
28	NCT01263015	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263015	E1
29	NCT01283100	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2011	A Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK2248761 and GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283100	E1
30	NCT01302847	Allergy, National Institute of and Diseases, Infectious	2011	Safety of and Immune Response to Dolutegravir in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302847	E5
31	NCT01328041	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328041	E1
32	NCT01332565	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332565	E1
33	NCT01353716	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Dolutegravir Renal Impairment Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353716	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
34	NCT01366547	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366547	E1
35	NCT01382238	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382238	E1
36	NCT01404806	University of North Carolina, Chapel Hill and GlaxoSmithKline	2011	GSK1349572 Exposure in Blood, Cervicovaginal Fluid, and Cervical and Vaginal Tissue in Healthy Female Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404806	E1
37	NCT01425099	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425099	E1
38	NCT01449929	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2011	Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449929	E1
39	NCT01459315	University of North Carolina, Chapel Hill and GlaxoSmithKline	2011	GSK1349572 Exposure in Blood, Seminal Fluid, and Rectal Fluid and Tissue in Healthy Male Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459315	E1
40	NCT01467518	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467518	E1
41	NCT01467531	Healthcare, ViiV and Shionogi	2011	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467531	E1
42	NCT01498861	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinylestradiol	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498861	E1
43	NCT01499199	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naive Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499199	E1
44	NCT01536873	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2012	Dolutegravir Expanded Access Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
45	NCT01563328	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	A Study to Evaluate the Effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING115697)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563328	E1
46	NCT01568892	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elvitegravir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568892	E1
47	NCT01622790	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622790	E1
48	NCT01762995	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2012	A Study to Evaluate the Effects of Calcium Carbonate and Ferrous Fumarate on Pharmacokinetics of Dolutegravir in Healthy Adult Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762995	E1
49	NCT01827540	Tobira Therapeutics, Inc. and Healthcare, ViiV	2013	Study of Dolutegravir (DTG) on PK of Cenicriviroc (CVC), and CVC on PK of DTG & on a Single Dose of Midazolam	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827540	E1
50	NCT01896921	Maryland, University of	2013	Switch to Maraviroc + Integrase Inhibitor	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896921	E1
51	NCT01910402	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2013	A Study to Determine Safety and Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Women (ARIA)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910402	E1
52	NCT01933594	Allergy, National Institute of and Diseases, Infectious	2014	Evaluating the Safety and Efficacy of Romidepsin in Combination With Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults With Suppressed Viral Load	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933594	E1
53	NCT01939197	AbbVie	2013	A Two Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ABT-450/r/ABT-267 or ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 Given With or Without a Drug Called Ribavirin in People With Both Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197	E1
54	NCT01966822	SIDA, Fundacio Lluita Contra la	2014	Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966822	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
				Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density		
55	NCT01967771	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2013	Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967771	E1
56	NCT02016924	Sciences, Gilead	2014	Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir or Cobicistat-boosted Darunavir in HIV-1 Infected, Treatment-Experienced, Virologically Suppressed Pediatric Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016924	E5
57	NCT02028819	University of Colorado, Denver	2012	Compassionate Use of Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028819	E1
58	NCT02037022	University, Stanford, Deafness, National Institute on and Disorders, Other Communication	2013	Pivotal Response Treatment Package for Young Children With Autism	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037022	E1
59	NCT02064374	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Effect of Dolutegravir on Metformin Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064374	E1
60	NCT02067767	Hospital, Nantes University	2014	Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067767	E1
61	NCT02069834	Hospital, Nantes University	2014	Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069834	A1
62	NCT02075593	GlaxoSmithKline	2015	ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075593	E1
63	NCT02076386	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2014	A Prospective, Non-interventional Study of the Use of Dolutegravir as Part of Combination Antiretroviral Therapy in Routine Daily Practice in Germany	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076386	E1
64	NCT02082808	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Study to Evaluate the Drug Interaction Between Dolutegravir (DTG) and Daclatasvir (DCV) in Healthy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082808	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
				Adult Subjects		
65	NCT02098837	Trust, St Stephens Aids	2014	Cardiovascular Risk in HIV Patients Switching From a Boosted Protease Inhibitor (PI) to Dolutegravir (DTG)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098837	E1
66	NCT02105987	Healthcare, ViiV, PPD and GlaxoSmithKline	2014	A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105987	E1
67	NCT02121795	Sciences, Gilead	2014	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795	E1
68	NCT02178592	Healthcare, ViiV, PPD and GlaxoSmithKline	2015	Open-label Study of Dolutegravir (DTG) or Efavirenz (EFV) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Tuberculosis (TB) Co-infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178592	E1
69	NCT02185300	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Bioavailability Study of a Dolutegravir Dispersible Tablet and Effect of Different Types of Water on the Dispersible Tablet in Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185300	E1
70	NCT02211482	Foundation, The Huesped and Healthcare, ViiV	2014	Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211482	E1
71	NCT02211690	Carr, Andrew, Ltd, ViiV Healthcare Australia Pty. and St Vincent's Hospital, Sydney	2014	The Tolerability of, and Adherence to, Dolutegravir With Co-formulated Tenofovir-emtricitabine for HIV Non-occupational Post-exposure Prophylaxis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211690	E1
72	NCT02218320	University of North Carolina, Chapel Hill, Sharp, Merck and Corp., Dohme	2014	Comparison of Virologic and Immunologic Responses to Raltegravir and Dolutegravir in the Gastrointestinal Tract of HIV-Positive Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218320	E1
73	NCT02219217	Trust, St Stephens Aids and Healthcare, ViiV	2014	SSAT061: PK of DTG and EVT/COBI in Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219217	E1
74	NCT02227238	Healthcare, ViiV and	2014	Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir	https://ClinicalTrials.gov/	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
		GlaxoSmithKline		and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment	show/NCT02227238	
75	NCT02242799	Liverpool, University of, Healthcare, ViiV and University, Makerere	2015	Dolutegravir Interactions With Artemisinin-based Combination Therapies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242799	E1
76	NCT02245022	Liverpool, University of, Healthcare, ViiV and University, Makerere	2016	Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: A Pilot Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02245022	E1
77	NCT02259127	Foundation, PENTA	2016	A Randomised Trial of Dolutegravir (DTG)-Based Antiretroviral Therapy vs. Standard of Care (SOC) in Children With HIV Infection Starting First-line or Switching to Second-line ART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259127	A1
78	NCT02263326	Taiwo, Babafemi, Healthcare, ViiV and University, Northwestern	2014	Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263326	E1
79	NCT02284035	Arnaiz, Juan A. and Barcelona, Hospital Clinic of	2015	Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284035	E1
80	NCT02285114	Sciences, Gilead	2015	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114	E2
81	NCT02285374	Trust, St Stephens Aids and Healthcare, ViiV	2014	Efavirenz to Dolutegravir Switch in Patients With CNS Toxicity	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285374	E1
82	NCT02302547	University Hospital, Tours, HOSPITAL, ORLEANS, Hospital, Poitiers University, Rochelle, Centre Hospitalier de La, HOSPITAL, SAINTES, HOSPITAL, FOCH, HOSPITAL, CAEN, HOSPITAL, HENRI	2014	Trial to Evaluate the Interest of a Reductive Anti Retroviral Strategy Using Dual Therapy In spite of Triple Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302547	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
		MONDOR, HOSPITAL, HOTEL DIEU, HOSPITAL, CHARTRES, HOSPITAL, SAINT LOUIS, Hospital, Tourcoing and HOSPITAL, NIORT				
83	NCT02319538	Telemark, Sykehuset and Hospital, Haukeland University	2012	Hashimoto - a Surgical Disease. Absolute Total Thyroidectomy Makes Antibodies Disappear and Ameliorates Symptoms	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319538	E1
84	NCT02337322	Arnaiz, Juan A. and Barcelona, Hospital Clinic of	2015	Immune Recovery in Advanced , ARV-naïve, HIV-1-infected Individuals Taking Dolutegravir or Ritonavir-boosted Darunavir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337322	E1
85	NCT02342769	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2015	Prospective Non-Interventional Observational Study of Use of TRIUMEQ and Corresponding Monitoring Measures in Clinical Practice in Germany	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342769	E1
86	NCT02351908	Trust, St Stephens Aids, Sharp, Merck and Corp., Dohme	2015	Renal Integrase Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351908	E1
87	NCT02354053	Center, McGill University Health, Healthcare, ViiV and Network, CIHR Canadian HIV Trials	2015	Evaluation of Switching From Current cART to Triumeq With Adherence Support Will Enhance HIV Control in Vulnerable Populations	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354053	E1
88	NCT02370979	University Hospital, Strasbourg, France	2015	Impact of Starting a Dolutegravir-based Regimen on HIV-1 Proviral DNA Reservoir Of Treatment Naïve and Experienced Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370979	E1
89	NCT02373930	Healthcare, ViiV, Pharmaceuticals, Janssen and GlaxoSmithKline	2015	Relative Oral Bioavailability Study of Different Fixed Dose Combinations of Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373930	E1
90	NCT02384395	Cynthia L Gay, MD, Healthcare, ViiV, Institute,	2015	Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine FDC Initiated During	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384395	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
		National Cancer and University of North Carolina, Chapel Hill		Acute HIV Infection		
91	NCT02386098	Squibb, Bristol-Myers	2015	Strategy-confirming Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-experienced Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386098	E1
92	NCT02397694	Sciences, Gilead	2015	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694	E1
93	NCT02401828	Center, Erasmus Medical	2015	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401828	E1
94	NCT02404805	University of Colorado, Denver	2016	Drug Interaction Potential Between Dolutegravir and Simeprevir in HIV/HCV Seronegative Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404805	E1
95	NCT02422797	Healthcare, ViiV, Janssen/GlaxoSmithKline and GlaxoSmithKline	2015	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-2)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422797	E1
96	NCT02429791	Healthcare, ViiV and Janssen, GlaxoSmithKline	2015	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-1)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429791	E1
97	NCT02449733	University, Emory	2015	Comprehensive HIV Prevention Package for MSM in Port Elizabeth	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449733	E1
98	NCT02469246	Sciences, Gilead	2015	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246	E1
99	NCT02478632	Healthcare, ViiV and Janssen, GlaxoSmithKline	2015	Bone Mineral Density in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Adult Subjects Switching From a Tenofovir Regimen to a Dolutegravir Plus Rilpivirine Regimen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478632	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
100	NCT02486133	München, Technische Universität	2015	Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486133	E1
101	NCT02487706	SIDA, Fundacio Lluita Contra la	2015	Assessment of Dolutegravir Removed by Hemodialysis in HIV-infected Patients With End-stage Renal Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487706	E1
102	NCT02491242	Infecciosas, Asociacion para el Estudio de las Enfermedades	2015	Dolutegravir-based Dual Therapies in HIV-infected Patients With Virological Suppression	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491242	E1
103	NCT02499978	University, Stanford, Janssen Scientific Affairs, LLC and University of Colorado, Denver	2016	Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499978	E1
104	NCT02500446	Melbourne, University of, Alfred, The and Healthcare, ViiV	2015	Dolutegravir Impact on Residual Replication	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500446	E1
105	NCT02509195	Trust, St Stephens Aids and Healthcare, ViiV	2015	SSAT064: Pharmacokinetics of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in HIV Patients of 60 Years and Over	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509195	E1
106	NCT02513147	Institute, Hospital Universitari Vall d'Hebron Research, University Hospital, Ghent and IrsiCaixa	2015	HIV Reservoir Dynamics After Switching to Dolutegravir in Patients on a PI and 2 NRTI Based Regimen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513147	E1
107	NCT02519777	Allergy, National Institute of and Diseases, Infectious	2016	Integrase and Maraviroc Intensification for Neurocognitive Dysfunction (InMIND)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519777	E1
108	NCT02527096	Health, French National Institute for, AIDS, Medical Research-French National Agency for Research on, Hepatitis, Viral and Healthcare, ViiV	2015	A Trial Evaluating Maintenance Therapy With Lamivudine (Epivir®) and Dolutegravir (Tivicay®) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected Patients Virologically Suppressed With Triple Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) (ANRS 167 Lamidol)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02527096	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
109	NCT02539576	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2015	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of Abacavir/ Dolutegravir/ Lamivudine Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Japanese Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02539576	E1
110	NCT02542852	Antonella, Castagna, Squibb, Bristol-Myers, Healthcare, ViiV and Raffaele, Ospedale San	2015	A Study of a Nucleoside Sparing Regimen in HIV-1 Infected Patients With Detectable Viremia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542852	E1
111	NCT02551523	Zurich, University of	2015	Early Simplified: A Trial to Compare the Efficacy of Standard of Care Combination Antiretroviral Therapy With a Simplified Dolutegravir Monotherapy in Patients With a Primary HIV-1 Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551523	E1
112	NCT02556268	Bayer	2016	Interaction With HIV Antiretroviral Agents	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268	E1
113	NCT02557997	University Hospital, Strasbourg, France	2014	Effects of Dolutegravir Based Regimen on HIV-1 Reservoir and Immune Activation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557997	E1
114	NCT02566707	University, Radboud	2015	Pharmacokinetics of Atazanavir Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance Regimen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566707	E1
115	NCT02569346	University, Radboud	2016	Bioequivalence Study of CRushed TriUMEq With or Without Drip Feed Compared to the Whole Tablet	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569346	E1
116	NCT02572947	Alexandra, Calmy and University Hospital, Geneva	2016	A Pilot Study of MONotherapy of DOLutegravir in HIV-1 Virologically Suppressed Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572947	E1
117	NCT02582684	Group, AIDS Clinical Trials, Allergy, National Institute of and Diseases, Infectious	2015	Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582684	E1
118	NCT02583048	Allergy, National Institute of and Diseases, Infectious	2016	Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
119	NCT02588820	Cinca, David Garcia, Biomédica, Fundacion Clinic per a la Recerca and Barcelona, Hospital Clinic of	2016	Impact of Extremely Early Antiretroviral Therapy to Reduce Viral Reservoir and Induce Functional CURE of HIV-1 Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588820	E1
120	NCT02596334	d'Orléans, Centre Hospitalier Régional	2015	Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of TivCAY® Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596334	E1
121	NCT02603120	Sciences, Gilead	2015	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	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120	E1
122	NCT02605954	Sciences, Gilead	2015	Safety and Efficacy of Switching From Regimens of ABC/3TC + a 3rd Agent to E/C/F/TAF Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV 1 Infected Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954	E1
123	NCT02607930	Sciences, Gilead	2015	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930	E1
124	NCT02607956	Sciences, Gilead	2015	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956	E1
125	NCT02616783	Sciences, Gilead	2015	Switching From a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults Aged ≥ 60 Years	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783	E1
126	NCT02621697	Mineiro, Universidade Federal do Triangulo	2014	Dual Task in Institutionalized Elderly	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621697	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
127	NCT02656511	University of California, San Francisco, Healthcare, ViiV and Sciences, Gilead	2015	Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy During "Hyperacute" HIV Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656511	E1
128	NCT02659761	Dublin, University College, Hospital, Mater Misericordiae University and Healthcare, ViiV	2016	Triumeq As an Integrase Single Tablet Regimen in People With HIV Who Inject Drugs	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659761	E1
129	NCT02715479	Squibb, Bristol-Myers	2016	A Study to Evaluate the Effect of BMS-955176 on Pharmacokinetics of Dolutegravir and the Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of BMS-955176	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715479	E1
130	NCT02738931	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2016	Relative Bio-availability Study of Dolutegravir and Lamivudine Fixed Dose Combinations	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738931	E1
131	NCT02741557	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2016	Bioequivalence Study of a Fixed-dose Combination (FDC) of Dolutegravir (DTG) and Rilpivirine (RPV)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741557	E1
132	NCT02771249	Center, National Institutes of Health Clinical	2016	Impact of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid on the Steady State Pharmacokinetics of Dolutegravir and Darunavir Boosted With Cobicistat in Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771249	E1
133	NCT02777229	Health, French National Institute for, AIDS, Medical Research-French National Agency for Research on, Hepatitis, Viral and Developpement, Institut de Recherche pour le	2016	Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777229	E1
134	NCT02800655	UCSD, mHealth, Health, National Institute of Mental, Sciences, Gilead, Healthcare, ViiV, GlaxoSmithKline and Proteus Digital Health, Inc.	2016	Digital Health Feedback System for Longitudinal Measurement of Medication Adherence During Initial ARV Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800655	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
135	NCT02831673	Healthcare, ViiV, PPD and GlaxoSmithKline	2016	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir Plus Lamivudine With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 1)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831673	E1
136	NCT02831764	Healthcare, ViiV, PPD and GlaxoSmithKline	2016	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 2)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831764	E1
137	NCT02858401	Sciences, Gilead	2015	Safety and Biological Activity of GS-9620 in HIV-1 Infected, Virologically Suppressed Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858401	E1
138	NCT02868580	Australia, Neuroscience Trials, Macquarie University, Australia, Hosptial, Westmead, Bethlehem, Calvary Health Care, Brain, The University of Sydney - and Centre, Mind	2016	Safety and Tolerability of Antiretroviral (Triumeq) in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868580	E1
139	NCT02878642	University Hospital, Caen	2015	Adherence to Dolutegravir and Outcome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878642	E1
140	NCT02882230	Rothschild, Fondation Ophtalmologique Adolphe de	2016	Evaluation of Neurologic and Psychiatric Adverse Events of Several Antiretroviral Drugs in Real Life Setting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882230	E1
141	NCT02893488	Healthcare, ViiV	2016	Relative Bioavailability Study of a Fixed-dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Dispersible Tablet	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893488	E1
142	NCT02924389	University, Emory and Health, National Institutes of	2016	Dolutegravir in Reservoirs	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924389	E1
143	NCT02938520	Healthcare, ViiV, Pharmaceuticals, Janssen	2016	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine	https://ClinicalTrials.gov/	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
		and GlaxoSmithKline		for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants	show/NCT02938520	
144	NCT02951052	Healthcare, ViiV, Pharmaceuticals, Janssen and GlaxoSmithKline	2016	Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951052	E1
145	NCT02961829	Paulo, Federal University of São, Paulo, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São, Tecnológico, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e and Healthcare, ViiV	2015	Multi Interventional Study Exploring HIV-1 Residual Replication: a Step Towards HIV-1 Eradication and Sterilizing Cure	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961829	E1
146	NCT02976259	M'Ba, Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée - Fondation Internationale Léon	2016	Kinetics of HIV-RNA Decay in Seminal Plasma of Men Treated by Dolutegravir at the Time of Primary HIV Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976259	E1
147	NCT02987530	Health, French National Institute for, AIDS, Medical Research-French National Agency for Research on, Hepatitis, Viral and Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France	2017	National Multicenter Trial Evaluating Two Treatments in Patients With Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987530	E1

Tabelle 4-438: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr	Register ID (EU-CTR)	Sponsor	Titel	URL	Ausschlussgrund
148	2008-006158-16	Radboud university medical, center	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregnant women (PANNA)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16	E1
149	2008-006439-12	Regents of the University of, Minnesota	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	E1
150	2009-010269-21	ViiV, V. Healthcare U. K. Ltd	A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21	E1
151	2009-010270-37	GlaxoSmithKline, Research and Development, Ltd	A Phase IIb pilot study to assess the antiviral activity of GSK1349572 containing regimen in antiretroviral therapy (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010270-37	E1
152	2009-017950-11	ViiV, V. Healthcare S. L.	Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de 50 mg de GSK1349572 una vez al día, frente a 400mg de raltegravir dos veces al día, ambos administrados con u	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11	E1
153	2009-017951-87	Viiv, Healthcare	A Phase III study to demonstrate the antiviral activity and safety of dolutegravir in HIV-1-infected adult subjects with treatment failure on an integrase inhibitor containing regimen	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87	E1
154	2009-018001-51	Viiv Healthcare, S. L.	Estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y eficacia de 50 mg una vez al día de GSK1349572 frente a 400 mg dos veces al día de Raltegravir, ambos administrados en com	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51	E1
155	2010-020983-39	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39	E1

Nr	Register ID (EU-CTR)	Sponsor	Titel	URL	Ausschlussgrund
			abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks	020983-39	
156	2010-020988-20	Daids	A 48 week PhI/II multicentre open-label non-comparative study to evaluate PK, safety, tolerability & antiviral activity of DTG in HIV-1 infected children and adolescents of 6 weeks to <18 years of age	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020988-20	E5
157	2011-001646-16	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Dolutegravir Open Label Protocol for HIV infected, Adult and Adolescents Patients with Integrase Resistance	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001646-16	E1
158	2011-003629-86	Viiv, Healthcare	A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each admini	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003629-86	E1
159	2012-000935-18	University of, Liverpool	TAILoR – (TelmisArtan and InsuLin Resistance in HIV): A Dose-Ranging Phase II Randomised Open-Labelled Trial of Telmisartan as a strategy for the Reduction of Insulin Resistance in HIV-Positive Ind	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000935-18	E1
160	2012-005143-24	AbbVie Deutschland Gmb, H. and Co, K. G.	A Multipart, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With and Without Dasabuvir Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005143-24	E1
161	2012-005823-34	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine once daily compared to atazanavir and ritonavir plus tenofovir/emtricitabine once daily in	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34	E1
162	2013-000547-85	Fundació Lluita contra la,	Multicentre Study to Assess Changes in Bone	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	E1

Nr	Register ID (EU-CTR)	Sponsor	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Sida	Mineral Density of the Switch from Protease Inhibitors to Dolutegravir in Hiv-1-Infected Subjects with Low Bone Mineral Density	search/search?query=eudract_number:2013-000547-85	
163	2013-003197-27	Nantes, C. H. U. de	Phase 2 multicentric open-label study of switch from abacavir/lamivudine fixed dose combination plus nevirapine to abacavir/lamivudine/dolutegravir in virologically suppressed HIV-1 infected adults	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003197-27	E1
164	2013-003243-36	Unidad de, V. I. H. Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital de Bellvitge	Dolutegravir HIV-1 viral decay and pharmacokinetics in semen in ARV-naïve patients initiating Abacavir/Lamivudine plus Dolutegravir	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003243-36	E1
165	2013-003527-11	ViiV Healthcare, S. L.	ING200336: A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11	E1
166	2013-003704-39	St Stephen's, Aids Trust	An open label study examining the efficacy and cardiovascular risk of immediate versus deferred switch from a boosted PI to dolutegravir (DTG) in HIV infected patients with stable virological suppr	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003704-39	E1
167	2014-000343-32	Merck, Sharp, Dohme Corp, a subsidiary of Merck and Co	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, GT5, and GT6 Infection wh	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000343-32	E1
168	2014-002281-70	Fundació Clínic per a la Recerca, Biomèdica	Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naïve HIV-1?infected patients (<100 CD4+ T cells/?L) taking antiretroviral regimens based on dolutegravir or ritonavir-boosted daru	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70	E1
169	2014-002632-14	Fondazione, Penta Onlus	A randomised trial of dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy vs. standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002632-14	E5

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

Nr	Register ID (EU-CTR)	Sponsor	Titel	URL	Ausschlussgrund
			switching to second-line ART		
170	2014-003304-73	Merck, Sharp, Dohme Corp, a subsidiary of Merck and Co, Inc	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73	E1
171	2014-003347-35	Merck, Sharp, Dohme Corp, a subsidiary of Merck and Co, Inc	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35	E1
172	2014-003710-84	Imperial College, London	The Central Nervous System Effects of Two Different HIV-Integrase Inhibitor Containing Antiretroviral Regimens	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003710-84	E1
173	2014-004331-39	Fundació Vall Hebron Institut de Recerca	HIV Reservoir Dynamics After Switching To Dolutegravir in Patients on a PI/r Based Regimen. A Phase IV Open Randomized Trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004331-39	E1
174	2014-004488-19	Radboud University Medical, Center	Pharmacokinetics, safety and efficacy of atazanavir dolutegravir/lamivudine regimen as maintenance regimen in pa-tients with intolerance and/or resistance to NRTIs, NNRTIs and RTV: a pilot study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19	E1
175	2014-005147-40	ViiV Healthcare, S. L.	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005147-40	E1
176	2014-005148-16	ViiV Healthcare, S. L.	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005148-16	E1
177	2014-005454-19	Erasmus, M. C.	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005454-19	E1

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

Nr	Register ID (EU-CTR)	Sponsor	Titel	URL	Ausschlussgrund
				005454-19	
178	2015-000251-24	Fundacio Privada Clinic per a la Recerca, Biomedica	Impact of extremely early antiretroviral therapy to reduce Viral REServoir and induce functional CURE of HIV-1 infection. A pilot comparative study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000251-24	E1
179	2015-000274-35	Fundació Lluita contra la, Sida	An open-label, randomized, controlled clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged viro	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35	E1
180	2015-000360-34	Technische Universitaet Muenchen Fakultae fuer, Medizin	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard o	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34	E1
181	2015-000856-16	Fundació Lluita contra la, Sida	Removal of dolutegravir by hemodialysis in HIV-infected patients with end-stage renal disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000856-16	E1
182	2015-003988-10	Gilead Sciences, Inc	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10	E1
183	2015-004024-54	Gilead Sciences, Inc	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54	E1
184	2015-004025-14	Gilead Science, Inc	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14	E1
185	2015-004243-39	University of New South	A randomised study of interferon-free treatment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	E1

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

Nr	Register ID (EU-CTR)	Sponsor	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Wales, Australia	for recently acquired hepatitis C in people who inject drugs and people with HIV coinfection	search/search?query=eudract_number:2015-004243-39	
186	2015-004418-95	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004418-95	E1
187	2015-005238-23	Rockefeller, University	A phase 2a, randomized study of the combination of romidepsin and 3BNC117 to evaluate the effects on the HIV-1 reservoir (ROADMAP)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005238-23	E1
188	2016-000459-28	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000459-28	E1
189	2016-001536-36	Fundació Clínic per a la Recerca, Biomèdica	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001536-36	E1
190	2016-001646-25	ViiV Healthcare, S. L.	A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open- Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance o	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25	E1

Tabelle 4-439: Liste der im Studienregist Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr	Register ID (Pharmnet.Bund)	Sponsor	Titel	Ausschluss- grund
191	2008-006439-12	Regents of the University of, Minnesota	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START)	E1
192	2009-010269-21	ViiV, V. Healthcare U. K. Ltd	A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects	E1
193	2009-017950-11	ViiV, V. Healthcare U. K. Ltd	A Phase III, randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50 mg once daily to raltegravir 400 mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects	E1
194	2010-020983-39	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects	E1
195	2014-003304-73	Merck, Sharp, Dohme Corp, a subsidiary of Merck and Co, Inc	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT1 and GT2 Infection	E1
196	2014-003347-35	Merck, Sharp, Dohme Corp, a subsidiary of Merck and Co, Inc	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3, GT4, GT5 and GT6 Infection	E1
197	2014-005147-40	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed	E1
198	2014-005148-16	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed	E1
199	2015-000360-34	Technische Universitaet Muenchen Fakultae fuer, Medizin	DUALISA prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with	E1

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

Nr	Register ID (Pharmnet.Bund)	Sponsor	Titel	Ausschluss- grund
			sustained virological suppression	
200	2015-000871-28	Gilead Sciences, Inc	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing ABC/3TC	E1
201	2015-004025-14	Gilead Science, Inc	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of GS-9883/F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed	E1

Tabelle 4-440: Liste der im Studienregist International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
202	DRKS00006321	D. e. V. v. d. D. m. K. S. u. D. m. S. K. No	2016	PROPHET: Prospective clinical and pharmacoeconomic outcomes study of different first-line antiretroviral treatment strategies	http://www.drks.de/DRKS00006321	E1
203	EUCTR2009-010269-21-DE	V. H. U. K. L. Y. ViiV	2009	A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21	E1
204	EUCTR2009-010270-37-ES	S. A. Y. GlaxoSmithKline	2009	Estudio piloto de fase IIb para evaluar la actividad antivírica de una pauta que contiene GSK1349572 en sujetos adultos infectados por el VIH-1 con resistencia al raltegravir que habían recibido tratamiento previo con antirretrovirales (ART) - Vicking	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010270-37	E1
205	EUCTR2009-017950-11-ES	V. H. S. L. Y. ViiV	2010	Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de 50 mg de GSK1349572 una vez al día, frente a 400mg de raltegravir dos veces al día, ambos administrados con una combinación doble, a dosis fija, de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos durante un periodo de 96 semanas, en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no han recibido tratamiento antirretroviral previo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11	E1
206	EUCTR2009-017951-87-BE	Y. Viiv Healthcare	2011	Study to test a new drug GSK1349572 for HIV patients with raltegravir or elvitegravir failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87	E1
207	EUCTR2009-018001-51-ES	S. L. Y. Viiv Healthcare	2010	Estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y eficacia de 50 mg una vez al día de GSK1349572 frente a 400 mg dos veces al día de	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
				Raltegravir, ambos administrados en combinación con una terapia de base seleccionada por el investigador durante 48 semanas en sujetos adultos infectados por el VIH-1, que han recibido tratamiento antirretroviral previo con la excepción de un inhibidor de la integrasa. - N/A	dract_number:2009-018001-51	
208	EUCTR2010-020983-39-NL	V. H. U. K. L. Y. ViiV	2010	A phase 3 clinical trial to compare the safety and effectiveness of GSK1349572 and abacavir/lamivudine compared to Atripla over 96 weeks in patients with HIV infection who have not previously received treatment.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2010-020983-39	E1
209	EUCTR2011-001646-16-BE	V. H. U. K. L. Y. ViiV	2012	A Dolutegravir Open Label Protocol for HIV infected, Adult and Adolescents Patients with Integrase Resistance - Expanded Access Programme	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2011-001646-16	E1
210	EUCTR2011-003629-86-ES	Y. Viiv Healthcare	2011	Study to test a new drug dolutegravir vs. darunavir+ritonavir for HIV patients who have never taken HIV medication.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2011-003629-86	E1
211	EUCTR2012-005823-34-GB	V. H. U. K. L. Y. ViiV	2013	Study to compare a standard HIV regimen with dolutegravir/abacavir/lamivudine in women	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2012-005823-34	E1
212	EUCTR2013-000547-85-ES	S. Y. Fundació Lluita contra la	2013	STUDY TO ASSESS CHANGES IN BONE DENSITY OF THE SWITCH FROM PROTEASE INHIBITORS TO DOLUTEGRAVIR IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS WITH LOW BONE MINERAL DENSITY	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2013-000547-85	E1
213	EUCTR2013-003197-27-FR	C. H. U. d. N. No	2015	Phase 2 multicentric open-label study of switch from abacavir/lamivudine fixed dose combination plus	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	E1

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
				nevirapine to abacavir/lamivudine/dolutegravir in virologically suppressed HIV-1 infected adults - SWAD	search/search?query=eudract_number:2013-003197-27	
214	EUCTR2013-003243-36-ES	V. I. H. S. d. E. I. H. d. B. Y. Unidad de	2013	Dolutegravir HIV-1 viral decay and pharmacokinetics in semen in ARV-naïve patients initiating Abacavir/Lamivudine plus Dolutegravir.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003243-36	E1
215	EUCTR2013-003527-11-ES	S. L. Y. ViiV Healthcare	2014	A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11	E1
216	EUCTR2013-003704-39-GB	A. T. Y. St Stephen's and I. D. Neat	2014	CV risk in HIV patients switching from a boosted PI to DTG	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003704-39	E1
217	EUCTR2014-002281-70-ES	Y. Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica	2014	Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naïve HIV-1 infected patients (<100 CD4+ T cells/?L) taking antiretroviral regimens based on dolutegravir or ritonavir-boosted darunavir (the AdvanZ-4 Trial).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70	E1
218	EUCTR2014-003710-84-GB	Y. Imperial College London	2014	The CNS Integrase Inhibitor Study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003710-84	E1
219	EUCTR2014-004331-39-ES	Y. Fundació Vall Hebron Institut de Recerca	2014	HIV Reservoir Dynamics After Switching To Dolutegravir in Patients on a PI/r Based Regimen. A Phase IV Open Randomized Trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
					004331-39	
220	EUCTR2014-004488-19-NL	Y. Radboud University Medical Center	2015	Pilotstudy to assess the pharmacokinetics, the efficacy and safety of the combination of atazanavir, dolutegravir and lamivudine in HIV-1 infected patients who experience side-effects, toxicities or resistance to other anti-HIV drugs.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19	E1
221	EUCTR2014-005147-40-ES	S. L. Y. ViiV Healthcare	2015	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005147-40	E1
222	EUCTR2014-005148-16-ES	S. L. Y. ViiV Healthcare	2015	Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005148-16	E1
223	EUCTR2014-005454-19-NL	M. C. Y. Erasmus	2015	De Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005454-19	E1
224	EUCTR2015-000251-24-ES	Y. Fundacio Privada Clinic per a la Recerca Biomedica	2015	Impact of extremely early antiretroviral therapy to reduce Viral REservoir and induce functional CURE of HIV-1 infection. A pilot comparative study.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000251-24	E1
225	EUCTR2015-000274-35-ES	S. Y. Fundació Lluita contra la	2015	clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged virological suppression.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
					000274-35	
226	EUCTR2015-000360-34-DE	Y. Technische Universitaet Muenchen Fakultae fuer Medizin	2015	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2015-000360-34	E1
227	EUCTR2015-000856-16-ES	S. Y. Fundació Lluita contra la	2015	Assesment of dolutegravir removed by hemodialysis in HIV-infected patients with end-stage renal disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2015-000856-16	E1
228	EUCTR2015-004418-95-ES	V. H. U. K. L. Y. ViiV	2016	A study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients that have not been treated yet.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2015-004418-95	E1
229	EUCTR2016-000459-28-BE	V. H. U. K. L. Y. ViiV	2016	A study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV- 1-infected patients that have not been treated yet.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2016-000459-28	E1
230	EUCTR2016-001646-25-ES	S. L. Y. ViiV Healthcare	2016	201584 or “FLAIR” is a study to compare two drugs (called Cabotegravir and Rilpivirine, as oral tablets followed by long-acting injections) to a single tablet regimen containing 3 HIV drugs (called Triumeq)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2016-001646-25	E1
231	ISRCTN91737921	P. F. Y. The	2014	ODYSSEY: Once daily Dolutegravir in Young people vS Standard thErapY	http://isrctn.com/ISRCTN91737921	A1
232	NCT00042289	A. National Institute of, Y. Infectious Diseases, H. Eunice Kennedy Shriver	2002	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00042289	E5

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
		National Institute of Child and D. Human				
233	NCT00151541	Y. Allergan	2005	A Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of 5% Dapsone Topical Gel, (DTG) Twice Daily in Combination With Once Daily Vehicle Control, Adapalene Gel 0.1% or Benzoyl Peroxide Gel 4%	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00151541	E2
234	NCT00537966	N. University of Zurich	2007	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00537966	E1
235	NCT00555035	Y. GlaxoSmithKline	2007	GSK1349572 First Time in Human Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00555035	E1
236	NCT00631592	Y. GlaxoSmithKline	2008	GSK1349572 Repeat Dose Escalation and Relative Bioavailability Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00631592	E1
237	NCT00708110	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2008	Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00708110	E1
238	NCT00726336	Y. GlaxoSmithKline	2008	GSK1349572 Drug Interaction With Tenofovir	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00726336	E1
239	NCT00774111	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2008	GSK1349572 Drug Interaction Study With Etravirine	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00774111	E1
240	NCT00774735	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2008	GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease Inhibitors	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00774735	E1
241	NCT00828763	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	GSK1349572 Mass Balance Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00828763	E1
242	NCT00858455	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	A Study to Evaluate the Effect of Antacid and Multivitamin and Mineral Tablet on the Study Drug GSK1349572	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00858455	E1
243	NCT00867152	V. H. Y. ViiV and Shionogi	2009	GSK1349572 Drug Interaction With Etravirine and Either Darunavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00867152	E1
244	NCT00883935	Y. GlaxoSmithKline and	2009	GSK1349572 Drug Interaction Study With	http://clinicaltrials.gov/s	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Shionogi		Atazanavir/Ritonavir and Atazanavir	how/NCT00883935	
245	NCT00942136	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00942136	E1
246	NCT00950859	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2009	A Pilot Study Assessing the Integrase Inhibitor GSK1349572 in HIV-infected Persons With Virus Resistant to Raltegravir	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00950859	E1
247	NCT00951015	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2009	A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00951015	E1
248	NCT00996021	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	Study to Assess Cardiac Conduction of GSK1349572	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00996021	E1
249	NCT01068925	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2010	Drug Interaction Study Between GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01068925	E1
250	NCT01098513	Y. GlaxoSmithKline	2010	GSK1349572 Relative Bioavailability Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01098513	E1
251	NCT01098526	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2010	GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01098526	E1
252	NCT01209065	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2010	GSK1349572 Drug Interaction Study With Fosamprenavir/Ritonavir	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01209065	E1
253	NCT01214993	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01214993	E1
254	NCT01227824	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01227824	E1
255	NCT01231516	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01231516	E1
256	NCT01231529	V. H. Y. ViiV, Shionogi	2010	GSK1349572 Hepatic Impairment Study	http://clinicaltrials.gov/s	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
		and GlaxoSmithKline			how/NCT01231529	
257	NCT01231542	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	Phase 1, Open Label, Two Arm, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of Rifampin and Rifabutin on GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Male and Female Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01231542	E1
258	NCT01263015	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01263015	E1
259	NCT01283100	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2011	A Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK2248761 and GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01283100	E1
260	NCT01302847	A. National Institute of and Y. Infectious Diseases	2011	Safety of and Immune Response to Dolutegravir in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01302847	E5
261	NCT01328041	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01328041	E1
262	NCT01332565	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01332565	E1
263	NCT01353716	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Dolutegravir Renal Impairment Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01353716	E1
264	NCT01366547	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01366547	E1
265	NCT01382238	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01382238	E1
266	NCT01404806	C. H. Y. University of North Carolina and GlaxoSmithKline	2011	GSK1349572 Exposure in Blood, Cervicovaginal Fluid, and Cervical and Vaginal Tissue in Healthy Female Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01404806	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
267	NCT01425099	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01425099	E1
268	NCT01449929	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2011	Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01449929	E1
269	NCT01459315	C. H. Y. University of North Carolina and GlaxoSmithKline	2011	GSK1349572 Exposure in Blood, Seminal Fluid, and Rectal Fluid and Tissue in Healthy Male Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01459315	E1
270	NCT01467518	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01467518	E1
271	NCT01467531	V. H. Y. ViiV and Shionogi	2011	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01467531	E1
272	NCT01498861	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinylestradiol	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01498861	E1
273	NCT01499199	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naive Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01499199	E1
274	NCT01536873	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2012	Dolutegravir Expanded Access Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01536873	E1
275	NCT01563328	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	A Study to Evaluate the Effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING115697).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01563328	E1
276	NCT01568892	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elvitegravir	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01568892	E1
277	NCT01622790	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01622790	E1
278	NCT01762995	V. H. Y. ViiV and	2012	A Study to Evaluate the Effects of Calcium Carbonate	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01762995	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
		GlaxoSmithKline		and Ferrous Fumarate on Pharmacokinetics of Dolutegravir in Healthy Adult Subjects	how/NCT01762995	
279	NCT01827540	I. Y. Tobira Therapeutics and V. H. ViiV	2013	Study of Dolutegravir (DTG) on PK of Cenicriviroc (CVC), and CVC on PK of DTG & on a Single Dose of Midazolam	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01827540	E1
280	NCT01896921	Y. University of Maryland	2013	Switch to Maraviroc + Integrase Inhibitor	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896921	E1
281	NCT01910402	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2013	A Study to Determine Safety and Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Women (ARIA)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01910402	E1
282	NCT01966822	S. Y. Fundacio Lluita Contra la	2013	Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01966822	E1
283	NCT01967771	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2013	Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01967771	E1
284	NCT02028819	D. N. University of Colorado	2014	Compassionate Use of Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02028819	E1
285	NCT02064374	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Effect of Dolutegravir on Metformin Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02064374	E1
286	NCT02067767	Y. Nantes University Hospital	2014	Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02067767	E1
287	NCT02069834	Y. Nantes University Hospital	2014	Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02069834	A1
288	NCT02075593	Y. GlaxoSmithKline	2014	ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02075593	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
289	NCT02076386	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2014	A Prospective, Non-interventional Study of the Use of Dolutegravir as Part of Combination Antiretroviral Therapy in Routine Daily Practice in Germany	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02076386	E1
290	NCT02082808	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Study to Evaluate the Drug Interaction Between Dolutegravir (DTG) and Daclatasvir (DCV) in Healthy Adult Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02082808	E1
291	NCT02098837	Y. St Stephens Aids Trust	2014	Cardiovascular Risk in HIV Patients Switching From a Boosted Protease Inhibitor (PI) to Dolutegravir (DTG)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02098837	E1
292	NCT02105987	V. H. Y. ViiV, Ppd and GlaxoSmithKline	2014	A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02105987	E1
293	NCT02131025	V. H. Y. ViiV, Ppd, GlaxoSmithKline, Ppd and GlaxoSmithKline	2014	A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02131025	E1
294	NCT02178592	V. H. Y. ViiV, Ppd and GlaxoSmithKline	2014	Open-label Study of Dolutegravir (DTG) or Efavirenz (EFV) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Tuberculosis (TB) Co-infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02178592	E1
295	NCT02185300	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Bioavailability Study of a Dolutegravir Dispersible Tablet and Effect of Different Types of Water on the Dispersible Tablet in Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02185300	E1
296	NCT02211482	Y. The Huesped Foundation and V. H. ViiV	2014	Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02211482	E1
297	NCT02211690	Y. Andrew Carr and V. H. A. P. L. ViiV	2014	The Tolerability of, and Adherence to, Dolutegravir With Co-formulated Tenofovir-emtricitabine for HIV Non-occupational Post-exposure Prophylaxis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02211690	E1
298	NCT02218320	C. H. Y. University of North Carolina, S. Merck, amp and C. Dohme	2014	Comparison of Virologic and Immunologic Responses to Raltegravir and Dolutegravir in the Gastrointestinal Tract of HIV-Positive Adults	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02218320	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
299	NCT02219217	Y. St Stephens Aids Trust and V. H. ViiV	2014	SSAT061: PK of DTG and EVT/COBI in Healthy Volunteers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02219217	E1
300	NCT02227238	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02227238	E1
301	NCT02242799	Y. University of Liverpool, V. H. ViiV, U. Makerere, V. H. ViiV and U. Makerere	2014	Dolutegravir Interactions With Artemisinin-based Combination Therapies	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02242799	E1
302	NCT02245022	Y. University of Liverpool, V. H. ViiV and U. Makerere	2014	Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: A Pilot Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02245022	E1
303	NCT02263326	Y. Babafemi Taiwo and V. H. ViiV	2014	Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02263326	E1
304	NCT02284035	A. A. Y. Juan	2014	Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02284035	E1
305	NCT02285374	Y. St Stephens Aids Trust and V. H. ViiV	2014	Efavirenz to Dolutegravir Switch in Patients With CNS Toxicity	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02285374	E1
306	NCT02319538	N. Sykehuset Telemark and H. Haukeland University	2014	Hashimoto - a Surgical Disease. Absolute Total Thyroidectomy Makes Antibodies Disappear and Ameliorates Symptoms	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02319538	E1
307	NCT02337322	A. A. Y. Juan	2015	Immune Recovery in Advanced , ARV-naïve, HIV-1-infected Individuals Taking Dolutegravir or Ritonavir-boosted Darunavir	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02337322	E1
308	NCT02342769	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2015	Prospective Non-Interventional Observational Study of Use of TRIUMEQ and Corresponding Monitoring Measures in Clinical Practice in Germany	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02342769	E1
309	NCT02351908	Y. St Stephens Aids Trust, S. Merck, amp and C. Dohme	2015	Renal Integrase Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02351908	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
310	NCT02370979	S. F. Y. University Hospital	2015	Impact of Starting a Dolutegravir-based Regimen on HIV-1 Proviral DNA Reservoir Of Treatment Naïve and Experienced Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02370979	E1
311	NCT02373930	V. H. Y. ViiV, P. Janssen and GlaxoSmithKline	2015	Relative Oral Bioavailability Study of Different Fixed Dose Combinations of Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02373930	E1
312	NCT02384395	M. D. Y. Cynthia L Gay, V. H. ViiV and I. National Cancer	2015	Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine FDC Initiated During Acute HIV Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02384395	E1
313	NCT02386098	Y. Bristol-Myers Squibb	2015	Strategy-confirming Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-experienced Adults	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02386098	E1
314	NCT02397694	Y. Gilead Sciences	2015	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02397694	E1
315	NCT02401828	Y. Erasmus Medical Center	2015	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02401828	E1
316	NCT02404805	D. Y. University of Colorado	2015	Drug Interaction Potential Between Dolutegravir and Simeprevir in HIV/HCV Seronegative Volunteers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02404805	E1
317	NCT02406196	A. C. T. G. Yes, A. National Institute of and D. Infectious	2015	Integrase and Maraviroc Intensification for Neurocognitive Dysfunction	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02406196	E1
318	NCT02422797	V. H. Y. ViiV, Janssen/GlaxoSmithKline and GlaxoSmithKline	2015	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-2)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02422797	E1
319	NCT02429791	V. H. Y. ViiV, G. Janssen and G. Janssen	2015	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-1)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02429791	E1

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
320	NCT02478632	V. H. Y. ViiV and G. Janssen	2015	Bone Mineral Density in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Adult Subjects Switching From a Tenofovir Regimen to a Dolutegravir Plus Rilpivirine Regimen	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02478632	E1
321	NCT02486133	Y. Technische Universität München	2015	Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02486133	E1
322	NCT02487706	S. Y. Fundacio Lluita Contra la	2015	Assessment of Dolutegravir Removed by Hemodialysis in HIV-infected Patients With End-stage Renal Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02487706	E1
323	NCT02491242	Y. Asociacion para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas	2015	Dolutegravir-based Dual Therapies in HIV-infected Patients With Virological Suppression	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02491242	E1
324	NCT02499978	Y. Stanford University, L. L. C. Janssen Scientific Affairs and D. University of Colorado	2015	Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02499978	E1
325	NCT02500446	Y. University of Melbourne, A. The and V. H. ViiV	2015	Dolutegravir Impact on Residual Replication	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500446	E1
326	NCT02509195	Y. St Stephens Aids Trust and V. H. ViiV	2015	SSAT064: Pharmacokinetics of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in HIV Patients of 60 Years and Over	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02509195	E1
327	NCT02513147	Y. Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute, G. University Hospital and IrsiCaixa	2015	HIV Reservoir Dynamics After Switching to Dolutegravir in Patients on a PI and 2 NRTI Based Regimen	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02513147	E1
328	NCT02519777	A. National Institute of and Y. Infectious Diseases	2015	Integrase and Maraviroc Intensification for Neurocognitive Dysfunction (InMIND)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519777	E1
329	NCT02527096	H. French National Institute for, A. Medical Research-French National Agency for	2015	A Trial Evaluating Maintenance Therapy With Lamivudine (Epivir®) and Dolutegravir (Tivicay®) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02527096	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Research on, Y. Viral Hepatitis and V. H. ViiV		Patients Virologically Suppressed With Triple Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) (ANRS 167 Lamidol)		
330	NCT02539576	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2015	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of Abacavir/ Dolutegravir/ Lamivudine Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Japanese Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02539576	E1
331	NCT02542852	Y. Castagna Antonella, S. Bristol-Myers and V. H. ViiV	2015	A Study of a Nucleoside Sparing Regimen in HIV-1 Infected Patients With Detectable Viremia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02542852	E1
332	NCT02551523	Y. University of Zurich	2015	Early Simplified: A Trial to Compare the Efficacy of Standard of Care Combination Antiretroviral Therapy With a Simplified Dolutegravir Monotherapy in Patients With a Primary HIV-1 Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02551523	E1
333	NCT02557997	S. F. N. University Hospital	2015	Effects of Dolutegravir Based Regimen on HIV-1 Reservoir and Immune Activation	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02557997	E1
334	NCT02566707	Y. Radboud University	2015	Pharmacokinetics of Atazanavir /Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance Regimen	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02566707	E1
335	NCT02572947	Y. Calmy Alexandra	2015	A Pilot Study of MONotherapy of DOLutegravir in HIV-1 Virologically Suppressed Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02572947	E1
336	NCT02582684	A. C. T. G. Yes, A. National Institute of and D. Infectious	2015	Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02582684	E1
337	NCT02583048	A. National Institute of and Y. Infectious Diseases	2015	Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02583048	E1
338	NCT02596334	Y. Centre Hospitalier Régional d'Orléans	2015	Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of TivicaY® Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02596334	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
339	NCT02603120	Y. Gilead Sciences	2015	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	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02603120	E1
340	NCT02607930	Y. Gilead Sciences	2015	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02607930	E1
341	NCT02607956	Y. Gilead Sciences	2015	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02607956	E1
342	NCT02656511	S. F. Y. University of California, V. H. ViiV and S. Gilead	2015	Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy During "Hyperacute" HIV Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02656511	E1
343	NCT02659761	Y. University College Dublin, H. Mater Misericordiae University and V. H. ViiV	2016	Triumeq As an Integrase Single Tablet Regimen in People With HIV Who Inject Drugs	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659761	E1
344	NCT02715479	Y. Bristol-Myers Squibb	2016	A Study to Evaluate the Effect of BMS-955176 on Pharmacokinetics of Dolutegravir and the Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of BMS-955176	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02715479	E1
345	NCT02738931	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2016	Relative Bio-availability Study of Dolutegravir and Lamivudine Fixed Dose Combinations	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02738931	E1
346	NCT02741557	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2016	Bioequivalence Study of a Fixed-dose Combination (FDC) of Dolutegravir (DTG) and Rilpivirine (RPV)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02741557	E1
347	NCT02771249	Y. National Institutes of Health Clinical Center	2016	Impact of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid on the Steady State Pharmacokinetics of Dolutegravir and Darunavir Boosted With Cobicistat in Healthy Volunteers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02771249	E1
348	NCT02777229	H. French National Institute for, A. Medical Research-	2016	Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02777229	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
		French National Agency for Research on, Y. Viral Hepatitis, D. Institut de Recherche pour le and D. Institut de Recherche pour le		Resource-limited Settings		
349	NCT02831673	V. H. Y. ViiV, Ppd and GlaxoSmithKline	2016	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir Plus Lamivudine With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 1)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02831673	E1
350	NCT02831764	V. H. Y. ViiV, Ppd and GlaxoSmithKline	2016	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 2)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02831764	E1
351	NCT02878642	C. N. University Hospital	2016	Adherence to Dolutegravir and Outcome	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02878642	E1
352	NCT02882230	Y. Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild	2016	Evaluation of Neurologic and Psychiatric Adverse Events of Several Antiretroviral Drugs in Real Life Setting	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02882230	E1
353	NCT02893488	V. H. Y. ViiV	2016	Relative Bioavailability Study of a Fixed-dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Dispersible Tablet	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02893488	E1
354	NCT02924389	Y. Emory University, H. National Institutes of and H. National Institutes of	2016	Dolutegravir in Reservoirs	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02924389	E1
355	NCT02938520	V. H. Y. ViiV, P. Janssen and GlaxoSmithKline	2016	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naïve Participants	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02938520	E1
356	NCT02961829	Y. Federal University of	2015	Multi Interventional Study Exploring HIV-1 Residual	https://clinicaltrials.gov/	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
		São Paulo, P. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São, T. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e and V. H. ViiV		Replication: a Step Towards HIV-1 Eradication and Sterilizing Cure	show/NCT02961829	
357	NCT02976259	Y. Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée - Fondation Internationale Léon M'Ba	2016	Kinetics of HIV-RNA Decay in Seminal Plasma of Men Treated by Dolutegravir at the Time of Primary HIV Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02976259	E1
358	NCT02987530	H. French National Institute for, A. Medical Research-French National Agency for Research on, Y. Viral Hepatitis and F. Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale	2016	National Multicenter Trial Evaluating Two Treatments in Patients With Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02987530	E1
359	RBR-3m6cny	V. H. U. S. N. ViiV and R. J. B. GlaxoSmithKline - Rio de Janeiro	2016	Comparative efficacy and safety study of dolutegravir and lopinavir/ritonavir in second-line treatment	http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3m6cny/	E1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Anhang 4-D4.1: Suche nach weiteren Untersuchungen - Anwendungsgebiet**

Tabelle 4-441: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - weiteren Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
1	NCT00042289	Allergy, National Institute of, Diseases, Infectious, Health, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child and Development, Human	2003	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	E1
2	NCT00151541	Allergan	2005	A Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of 5% Dapsone Topical Gel, (DTG) Twice Daily in Combination With Once Daily Vehicle Control, Adapalene Gel 0.1% or Benzoyl Peroxide Gel 4%	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151541	E2
3	NCT00537966	Zurich, University of	2002	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966	E1
4	NCT00555035	GlaxoSmithKline	2007	GSK1349572 First Time in Human Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555035	E1
5	NCT00631592	GlaxoSmithKline	2008	GSK1349572 Repeat Dose Escalation and Relative Bioavailability Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631592	E1
6	NCT00708110	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2008	Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708110	E1
7	NCT00726336	GlaxoSmithKline	2008	GSK1349572 Drug Interaction With Tenofovir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726336	E1
8	NCT00774111	GlaxoSmithKline and Shionogi	2008	GSK1349572 Drug Interaction Study With Etravirine	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774111	E1
9	NCT00774735	GlaxoSmithKline and	2008	GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease	https://ClinicalTrials.gov/	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
		Shionogi		Inhibitors	show/NCT00774735	
10	NCT00828763	GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	GSK1349572 Mass Balance Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828763	E1
11	NCT00841776	Stiefel, a GSK Company and GlaxoSmithKline	2007	Comparative Antimicrobial Efficacy of Two Topical Acne Therapies for the Treatment of Facial Acne	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841776	E1
12	NCT00858455	GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	A Study to Evaluate the Effect of Antacid and Multivitamin and Mineral Tablet on the Study Drug GSK1349572	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00858455	E1
13	NCT00867152	Healthcare, ViiV and Shionogi	2009	GSK1349572 Drug Interaction With Etravirine and Either Darunavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867152	E1
14	NCT00883935	GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	GSK1349572 Drug Interaction Study With Atazanavir/Ritonavir and Atazanavir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883935	E1
15	NCT00942136	GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942136	E1
16	NCT00950859	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2009	A Pilot Study Assessing the Integrase Inhibitor GSK1349572 in HIV-infected Persons With Virus Resistant to Raltegravir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950859	E1
17	NCT00951015	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2009	A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951015	E1
18	NCT00996021	GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	Study to Assess Cardiac Conduction of GSK1349572	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996021	E1
19	NCT01068925	GlaxoSmithKline and Shionogi	2010	Drug Interaction Study Between GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068925	E1
20	NCT01098513	GlaxoSmithKline	2010	GSK1349572 Relative Bioavailability Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098513	E1
21	NCT01098526	GlaxoSmithKline and Shionogi	2010	GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098526	E1
22	NCT01209065	Healthcare, ViiV and	2010	GSK1349572 Drug Interaction Study With	https://ClinicalTrials.gov/	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
		GlaxoSmithKline		Fosamprenavir/Ritonavir	show/NCT01209065	
23	NCT01214993	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214993	E1
24	NCT01227824	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824	E1
25	NCT01231516	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231516	E1
26	NCT01231529	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	GSK1349572 Hepatic Impairment Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231529	E1
27	NCT01231542	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Phase 1, Open Label, Two Arm, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of Rifampin and Rifabutin on GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Male and Female Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231542	E1
28	NCT01263015	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263015	E1
29	NCT01283100	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2011	A Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK2248761 and GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283100	E1
30	NCT01302847	Allergy, National Institute of and Diseases, Infectious	2011	Safety of and Immune Response to Dolutegravir in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302847	A1
31	NCT01328041	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328041	E1
32	NCT01332565	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) in	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332565	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
				Healthy Japanese Subjects		
33	NCT01353716	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Dolutegravir Renal Impairment Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353716	E1
34	NCT01366547	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366547	E1
35	NCT01382238	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382238	E1
36	NCT01404806	University of North Carolina, Chapel Hill and GlaxoSmithKline	2011	GSK1349572 Exposure in Blood, Cervicovaginal Fluid, and Cervical and Vaginal Tissue in Healthy Female Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404806	E1
37	NCT01425099	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425099	E1
38	NCT01449929	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2011	Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naïve Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449929	E1
39	NCT01459315	University of North Carolina, Chapel Hill and GlaxoSmithKline	2011	GSK1349572 Exposure in Blood, Seminal Fluid, and Rectal Fluid and Tissue in Healthy Male Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459315	E1
40	NCT01467518	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467518	E1
41	NCT01467531	Healthcare, ViiV and Shionogi	2011	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467531	E1
42	NCT01498861	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinylestradiol	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498861	E1
43	NCT01499199	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499199	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
				Infected ART-naive Subjects		
44	NCT01536873	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2012	Dolutegravir Expanded Access Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873	E1
45	NCT01563328	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	A Study to Evaluate the Effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING115697)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563328	E1
46	NCT01568892	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elvitegravir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568892	E1
47	NCT01622790	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622790	E1
48	NCT01762995	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2012	A Study to Evaluate the Effects of Calcium Carbonate and Ferrous Fumarate on Pharmacokinetics of Dolutegravir in Healthy Adult Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762995	E1
49	NCT01827540	Tobira Therapeutics, Inc. and Healthcare, ViiV	2013	Study of Dolutegravir (DTG) on PK of Cenicriviroc (CVC), and CVC on PK of DTG & on a Single Dose of Midazolam	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827540	E1
50	NCT01896921	Maryland, University of	2013	Switch to Maraviroc + Integrase Inhibitor	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896921	E1
51	NCT01910402	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2013	A Study to Determine Safety and Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Women (ARIA)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910402	E1
52	NCT01933594	Allergy, National Institute of and Diseases, Infectious	2014	Evaluating the Safety and Efficacy of Romidepsin in Combination With Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults With Suppressed Viral Load	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933594	E1
53	NCT01939197	AbbVie	2013	A Two Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ABT-450/r/ABT-267 or ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 Given With or Without a Drug Called Ribavirin in People With Both Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection and Human	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
				Immunodeficiency Virus, Type 1 Infection		
54	NCT01966822	SIDA, Fundacio Lluita Contra la	2014	Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966822	E1
55	NCT01967771	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2013	Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967771	E1
56	NCT02016924	Sciences, Gilead	2014	Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir or Cobicistat-boosted Darunavir in HIV-1 Infected, Treatment-Experienced, Virologically Suppressed Pediatric Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016924	E2
57	NCT02028819	University of Colorado, Denver	2012	Compassionate Use of Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028819	E1
58	NCT02037022	University, Stanford, Deafness, National Institute on and Disorders, Other Communication	2013	Pivotal Response Treatment Package for Young Children With Autism	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037022	E1
59	NCT02064374	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Effect of Dolutegravir on Metformin Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064374	E1
60	NCT02067767	Hospital, Nantes University	2014	Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067767	E1
61	NCT02069834	Hospital, Nantes University	2014	Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069834	A1
62	NCT02075593	GlaxoSmithKline	2015	ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075593	E1
63	NCT02076386	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2014	A Prospective, Non-interventional Study of the Use of Dolutegravir as Part of Combination Antiretroviral	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076386	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
				Therapy in Routine Daily Practice in Germany		
64	NCT02082808	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Study to Evaluate the Drug Interaction Between Dolutegravir (DTG) and Daclatasvir (DCV) in Healthy Adult Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082808	E1
65	NCT02098837	Trust, St Stephens Aids	2014	Cardiovascular Risk in HIV Patients Switching From a Boosted Protease Inhibitor (PI) to Dolutegravir (DTG)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098837	E1
66	NCT02105987	Healthcare, ViiV, PPD and GlaxoSmithKline	2014	A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105987	E1
67	NCT02121795	Sciences, Gilead	2014	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795	E1
68	NCT02178592	Healthcare, ViiV, PPD and GlaxoSmithKline	2015	Open-label Study of Dolutegravir (DTG) or Efavirenz (EFV) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Tuberculosis (TB) Co-infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178592	E1
69	NCT02185300	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Bioavailability Study of a Dolutegravir Dispersible Tablet and Effect of Different Types of Water on the Dispersible Tablet in Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185300	E1
70	NCT02211482	Foundation, The Huesped and Healthcare, ViiV	2014	Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211482	E1
71	NCT02211690	Carr, Andrew, Ltd, ViiV Healthcare Australia Pty. and St Vincent's Hospital, Sydney	2014	The Tolerability of, and Adherence to, Dolutegravir With Co-formulated Tenofovir-emtricitabine for HIV Non-occupational Post-exposure Prophylaxis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211690	E1
72	NCT02218320	University of North Carolina, Chapel Hill, Sharp, Merck and Corp., Dohme	2014	Comparison of Virologic and Immunologic Responses to Raltegravir and Dolutegravir in the Gastrointestinal Tract of HIV-Positive Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218320	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
73	NCT02219217	Trust, St Stephens Aids and Healthcare, ViiV	2014	SSAT061: PK of DTG and EVT/COBI in Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219217	E1
74	NCT02227238	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227238	E1
75	NCT02242799	Liverpool, University of, Healthcare, ViiV and University, Makerere	2015	Dolutegravir Interactions With Artemisinin-based Combination Therapies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242799	E1
76	NCT02245022	Liverpool, University of, Healthcare, ViiV and University, Makerere	2016	Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: A Pilot Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02245022	E1
77	NCT02259127	Foundation, PENTA	2016	A Randomised Trial of Dolutegravir (DTG)-Based Antiretroviral Therapy vs. Standard of Care (SOC) in Children With HIV Infection Starting First-line or Switching to Second-line ART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259127	A1
78	NCT02263326	Taiwo, Babafemi, Healthcare, ViiV and University, Northwestern	2014	Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263326	E1
79	NCT02284035	Arnaiz, Juan A. and Barcelona, Hospital Clinic of	2015	Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284035	E1
80	NCT02285114	Sciences, Gilead	2015	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114	E2
81	NCT02285374	Trust, St Stephens Aids and Healthcare, ViiV	2014	Efavirenz to Dolutegravir Switch in Patients With CNS Toxicity	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285374	E1
82	NCT02302547	University Hospital, Tours, HOSPITAL, ORLEANS, Hospital, Poitiers University, Rochelle, Centre Hospitalier de La,	2014	Trial to Evaluate the Interest of a Reductive Anti Retroviral Strategy Using Dual Therapy In spite of Triple Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302547	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
		HOSPITAL, SAINTES, HOSPITAL, FOCH, HOSPITAL, CAEN, HOSPITAL, HENRI MONDOR, HOSPITAL, HOTEL DIEU, HOSPITAL, CHARTRES, HOSPITAL, SAINT LOUIS, Hospital, Tourcoing and HOSPITAL, NIORT				
83	NCT02319538	Telemark, Sykehuset and Hospital, Haukeland University	2012	Hashimoto - a Surgical Disease. Absolute Total Thyroidectomy Makes Antibodies Disappear and Ameliorates Symptoms	https://ClinicalTrials.gov/ show/NCT02319538	E1
84	NCT02337322	Arnaiz, Juan A. and Barcelona, Hospital Clinic of	2015	Immune Recovery in Advanced , ARV-naïve, HIV-1- infected Individuals Taking Dolutegravir or Ritonavir- boosted Darunavir	https://ClinicalTrials.gov/ show/NCT02337322	E1
85	NCT02342769	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2015	Prospective Non-Interventional Observational Study of Use of TRIUMEQ and Corresponding Monitoring Measures in Clinical Practice in Germany	https://ClinicalTrials.gov/ show/NCT02342769	E1
86	NCT02351908	Trust, St Stephens Aids, Sharp, Merck and Corp., Dohme	2015	Renal Integrase Study	https://ClinicalTrials.gov/ show/NCT02351908	E1
87	NCT02354053	Center, McGill University Health, Healthcare, ViiV and Network, CIHR Canadian HIV Trials	2015	Evaluation of Switching From Current cART to Triumeq With Adherence Support Will Enhance HIV Control in Vulnerable Populations	https://ClinicalTrials.gov/ show/NCT02354053	E1
88	NCT02370979	University Hospital, Strasbourg, France	2015	Impact of Starting a Dolutegravir-based Regimen on HIV-1 Proviral DNA Reservoir Of Treatment Naïve and Experienced Patients	https://ClinicalTrials.gov/ show/NCT02370979	E1
89	NCT02373930	Healthcare, ViiV,	2015	Relative Oral Bioavailability Study of Different Fixed	https://ClinicalTrials.gov/	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
		Pharmaceuticals, Janssen and GlaxoSmithKline		Dose Combinations of Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Subjects	show/NCT02373930	
90	NCT02384395	Cynthia L Gay, MD, Healthcare, ViiV, Institute, National Cancer and University of North Carolina, Chapel Hill	2015	Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine FDC Initiated During Acute HIV Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384395	E1
91	NCT02386098	Squibb, Bristol-Myers	2015	Strategy-confirming Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-experienced Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386098	E1
92	NCT02397694	Sciences, Gilead	2015	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694	E1
93	NCT02401828	Center, Erasmus Medical	2015	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401828	E1
94	NCT02404805	University of Colorado, Denver	2016	Drug Interaction Potential Between Dolutegravir and Simeprevir in HIV/HCV Seronegative Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404805	E1
95	NCT02422797	Healthcare, ViiV, Janssen/GlaxoSmithKline and GlaxoSmithKline	2015	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-2)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422797	E1
96	NCT02429791	Healthcare, ViiV and Janssen, GlaxoSmithKline	2015	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-1)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429791	E1
97	NCT02449733	University, Emory	2015	Comprehensive HIV Prevention Package for MSM in Port Elizabeth	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449733	E1
98	NCT02469246	Sciences, Gilead	2015	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
99	NCT02478632	Healthcare, ViiV and Janssen, GlaxoSmithKline	2015	Bone Mineral Density in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Adult Subjects Switching From a Tenofovir Regimen to a Dolutegravir Plus Rilpivirine Regimen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478632	E1
100	NCT02486133	München, Technische Universität	2015	Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486133	E1
101	NCT02487706	SIDA, Fundacio Lluita Contra la	2015	Assessment of Dolutegravir Removed by Hemodialysis in HIV-infected Patients With End-stage Renal Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487706	E1
102	NCT02491242	Infecciosas, Asociacion para el Estudio de las Enfermedades	2015	Dolutegravir-based Dual Therapies in HIV-infected Patients With Virological Suppression	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491242	E1
103	NCT02499978	University, Stanford, Janssen Scientific Affairs, LLC and University of Colorado, Denver	2016	Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499978	E1
104	NCT02500446	Melbourne, University of, Alfred, The and Healthcare, ViiV	2015	Dolutegravir Impact on Residual Replication	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500446	E1
105	NCT02509195	Trust, St Stephens Aids and Healthcare, ViiV	2015	SSAT064: Pharmacokinetics of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in HIV Patients of 60 Years and Over	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509195	E1
106	NCT02513147	Institute, Hospital Universitari Vall d'Hebron Research, University Hospital, Ghent and IrsiCaixa	2015	HIV Reservoir Dynamics After Switching to Dolutegravir in Patients on a PI and 2 NRTI Based Regimen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513147	E1
107	NCT02519777	Allergy, National Institute of and Diseases, Infectious	2016	Integrase and Maraviroc Intensification for Neurocognitive Dysfunction (InMIND)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519777	E1
108	NCT02527096	Health, French National Institute for, AIDS, Medical	2015	A Trial Evaluating Maintenance Therapy With Lamivudine (Epivir®) and Dolutegravir (Tivicay®) in	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02527096	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
		Research-French National Agency for Research on, Hepatitis, Viral and Healthcare, ViiV		Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected Patients Virologically Suppressed With Triple Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) (ANRS 167 Lamidol)		
109	NCT02539576	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2015	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of Abacavir/ Dolutegravir/ Lamivudine Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Japanese Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02539576	E1
110	NCT02542852	Antonella, Castagna, Squibb, Bristol-Myers, Healthcare, ViiV and Raffaele, Ospedale San	2015	A Study of a Nucleoside Sparing Regimen in HIV-1 Infected Patients With Detectable Viremia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542852	E1
111	NCT02551523	Zurich, University of	2015	Early Simplified: A Trial to Compare the Efficacy of Standard of Care Combination Antiretroviral Therapy With a Simplified Dolutegravir Monotherapy in Patients With a Primary HIV-1 Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551523	E1
112	NCT02556268	Bayer	2016	Interaction With HIV Antiretroviral Agents	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268	E1
113	NCT02557997	University Hospital, Strasbourg, France	2014	Effects of Dolutegravir Based Regimen on HIV-1 Reservoir and Immune Activation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557997	E1
114	NCT02566707	University, Radboud	2015	Pharmacokinetics of Atazanavir Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance Regimen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566707	E1
115	NCT02569346	University, Radboud	2016	Bioequivalence Study of CRushed TriUMeq With or Without Drip Feed Compared to the Whole Tablet	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569346	E1
116	NCT02572947	Alexandra, Calmy and University Hospital, Geneva	2016	A Pilot Study of MONotherapy of DOLutegravir in HIV-1 Virologically Suppressed Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572947	E1
117	NCT02582684	Group, AIDS Clinical Trials, Allergy, National Institute of and Diseases, Infectious	2015	Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582684	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
118	NCT02583048	Allergy, National Institute of and Diseases, Infectious	2016	Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048	E1
119	NCT02588820	Cinca, David Garcia, Biomédica, Fundacion Clinic per a la Recerca and Barcelona, Hospital Clinic of	2016	Impact of Extremely Early Antiretroviral Therapy to Reduce Viral REServoir and Induce Functional CURE of HIV-1 Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588820	E1
120	NCT02596334	d'Orléans, Centre Hospitalier Régional	2015	Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of TiviCAY® Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596334	E1
121	NCT02603120	Sciences, Gilead	2015	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	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120	E1
122	NCT02605954	Sciences, Gilead	2015	Safety and Efficacy of Switching From Regimens of ABC/3TC + a 3rd Agent to E/C/F/TAF Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV 1 Infected Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954	E1
123	NCT02607930	Sciences, Gilead	2015	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930	E1
124	NCT02607956	Sciences, Gilead	2015	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956	E1
125	NCT02616783	Sciences, Gilead	2015	Switching From a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
				(FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults Aged ≥ 60 Years		
126	NCT02621697	Mineiro, Universidade Federal do Triangulo	2014	Dual Task in Institutionalized Elderly	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621697	E1
127	NCT02656511	University of California, San Francisco, Healthcare, ViiV and Sciences, Gilead	2015	Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy During "Hyperacute" HIV Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656511	E1
128	NCT02659761	Dublin, University College, Hospital, Mater Misericordiae University and Healthcare, ViiV	2016	Triumeq As an Integrase Single Tablet Regimen in People With HIV Who Inject Drugs	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659761	E1
129	NCT02715479	Squibb, Bristol-Myers	2016	A Study to Evaluate the Effect of BMS-955176 on Pharmacokinetics of Dolutegravir and the Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of BMS-955176	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715479	E1
130	NCT02738931	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2016	Relative Bio-availability Study of Dolutegravir and Lamivudine Fixed Dose Combinations	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738931	E1
131	NCT02741557	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2016	Bioequivalence Study of a Fixed-dose Combination (FDC) of Dolutegravir (DTG) and Rilpivirine (RPV)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741557	E1
132	NCT02771249	Center, National Institutes of Health Clinical	2016	Impact of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid on the Steady State Pharmacokinetics of Dolutegravir and Darunavir Boosted With Cobicistat in Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771249	E1
133	NCT02777229	Health, French National Institute for, AIDS, Medical Research-French National Agency for Research on, Hepatitis, Viral and Developpement, Institut de Recherche pour le	2016	Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777229	E1
134	NCT02800655	UCSD, mHealth, Health, National Institute of	2016	Digital Health Feedback System for Longitudinal Measurement of Medication Adherence During Initial	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800655	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
		Mental, Sciences, Gilead, Healthcare, ViiV, GlaxoSmithKline and Proteus Digital Health, Inc.		ARV Therapy		
135	NCT02831673	Healthcare, ViiV, PPD and GlaxoSmithKline	2016	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir Plus Lamivudine With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 1)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831673	E1
136	NCT02831764	Healthcare, ViiV, PPD and GlaxoSmithKline	2016	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 2)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831764	E1
137	NCT02858401	Sciences, Gilead	2015	Safety and Biological Activity of GS-9620 in HIV-1 Infected, Virologically Suppressed Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858401	E1
138	NCT02868580	Australia, Neuroscience Trials, Macquarie University, Australia, Hosptial, Westmead, Bethlehem, Calvary Health Care, Brain, The University of Sydney - and Centre, Mind	2016	Safety and Tolerability of Antiretroviral (Triumeq) in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868580	E1
139	NCT02878642	University Hospital, Caen	2015	Adherence to Dolutegravir and Outcome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878642	E1
140	NCT02882230	Rothschild, Fondation Ophthalmologique Adolphe de	2016	Evaluation of Neurologic and Psychiatric Adverse Events of Several Antiretroviral Drugs in Real Life Setting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882230	E1
141	NCT02893488	Healthcare, ViiV	2016	Relative Bioavailability Study of a Fixed-dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Dispersible Tablet	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893488	E1
142	NCT02924389	University, Emory and	2016	Dolutegravir in Reservoirs	https://ClinicalTrials.gov/	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
		Health, National Institutes of			show/NCT02924389	
143	NCT02938520	Healthcare, ViiV, Pharmaceuticals, Janssen and GlaxoSmithKline	2016	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938520	E1
144	NCT02951052	Healthcare, ViiV, Pharmaceuticals, Janssen and GlaxoSmithKline	2016	Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951052	E1
145	NCT02961829	Paulo, Federal University of São, Paulo, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São, Tecnológico, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e and Healthcare, ViiV	2015	Multi Interventional Study Exploring HIV-1 Residual Replication: a Step Towards HIV-1 Eradication and Sterilizing Cure	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961829	E1
146	NCT02976259	M'Ba, Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée - Fondation Internationale Léon	2016	Kinetics of HIV-RNA Decay in Seminal Plasma of Men Treated by Dolutegravir at the Time of Primary HIV Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976259	E1
147	NCT02987530	Health, French National Institute for, AIDS, Medical Research-French National Agency for Research on, Hepatitis, Viral and Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France	2017	National Multicenter Trial Evaluating Two Treatments in Patients With Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987530	E1

Tabelle 4-442: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - weiteren Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Nr	Register ID (EU-CTR)	Sponsor	Titel	URL	Ausschlussgrund
148	2008-006158-16	Radboud university medical, center	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregNAnt women (PANNA)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16	E1
149	2008-006439-12	Regents of the University of, Minnesota	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	E1
150	2009-010269-21	ViiV, V. Healthcare U. K. Ltd	A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21	E1
151	2009-010270-37	GlaxoSmithKline, Research and Development, Ltd	A Phase IIb pilot study to assess the antiviral activity of GSK1349572 containing regimen in antiretroviral therapy (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010270-37	E1
152	2009-017950-11	ViiV, V. Healthcare S. L.	Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de 50 mg de GSK1349572 una vez al día, frente a 400mg de raltegravir dos veces al día, ambos administrados con u	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11	E1
153	2009-017951-87	Viiv, Healthcare	A Phase III study to demonstrate the antiviral activity and safety of dolutegravir in HIV-1-infected adult subjects with treatment failure on an integrase inhibitor containing regimen	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87	E1
154	2009-018001-51	Viiv Healthcare, S. L.	Estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y eficacia de 50 mg una vez al día de GSK1349572 frente a 400 mg dos veces al día de Raltegravir, ambos administrados en com	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51	E1

Nr	Register ID (EU-CTR)	Sponsor	Titel	URL	Ausschlussgrund
155	2010-020983-39	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39	E1
156	2010-020988-20	Daids	A 48 week PhI/II multicentre open-label non-comparative study to evaluate PK, safety, tolerability & antiviral activity of DTG in HIV-1 infected children and adolescents of 6 weeks to <18 years of age	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020988-20	A1
157	2011-001646-16	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Dolutegravir Open Label Protocol for HIV infected, Adult and Adolescents Patients with Integrase Resistance	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001646-16	E1
158	2011-003629-86	Viiv, Healthcare	A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each admini	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003629-86	E1
159	2012-000935-18	University of, Liverpool	TAILoR – (TelmisArtan and InsuLin Resistance in HIV): A Dose-Ranging Phase II Randomised Open-Labelled Trial of Telmisartan as a strategy for the Reduction of Insulin Resistance in HIV-Positive Ind	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000935-18	E1
160	2012-005143-24	AbbVie Deutschland Gmb, H. and Co, K. G.	A Multipart, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With and Without Dasabuvir Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005143-24	E1
161	2012-005823-34	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine once daily compared to atazanavir and ritonavir plus	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34	E1

Nr	Register ID (EU-CTR)	Sponsor	Titel	URL	Ausschlussgrund
			tenofovir/emtricitabine once daily in		
162	2013-000547-85	Fundació Lluita contra la Sida	Multicentre Study to Assess Changes in Bone Mineral Density of the Switch from Protease Inhibitors to Dolutegravir in Hiv-1-Infected Subjects with Low Bone Mineral Density	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000547-85	E1
163	2013-003197-27	Nantes, C. H. U. de	Phase 2 multicentric open-label study of switch from abacavir/lamivudine fixed dose combination plus nevirapine to abacavir/lamivudine/dolutegravir in virologically suppressed HIV-1 infected adults	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003197-27	E1
164	2013-003243-36	Unidad de, V. I. H. Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital de Bellvitge	Dolutegravir HIV-1 viral decay and pharmacokinetics in semen in ARV-naïve patients initiating Abacavir/Lamivudine plus Dolutegravir	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003243-36	E1
165	2013-003527-11	ViiV Healthcare, S. L.	ING200336: A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11	E1
166	2013-003704-39	St Stephen's, Aids Trust	An open label study examining the efficacy and cardiovascular risk of immediate versus deferred switch from a boosted PI to dolutegravir (DTG) in HIV infected patients with stable virological suppr	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003704-39	E1
167	2014-000343-32	Merck, Sharp, Dohme Corp, a subsidiary of Merck and Co	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, GT5, and GT6 Infection wh	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000343-32	E1
168	2014-002281-70	Fundació Clínic per a la Recerca, Biomèdica	Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naïve HIV-1?infected patients (<100 CD4+ T cells/?L) taking antiretroviral regimens based on dolutegravir or ritonavir-boosted daru	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70	E1

Nr	Register ID (EU-CTR)	Sponsor	Titel	URL	Ausschlussgrund
169	2014-002632-14	Fondazione, Penta Onlus	A randomised trial of dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy vs. standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or switching to second-line ART	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002632-14	A1
170	2014-003304-73	Merck, Sharp, Dohme Corp, a subsidiary of Merck and Co, Inc	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73	E1
171	2014-003347-35	Merck, Sharp, Dohme Corp, a subsidiary of Merck and Co, Inc	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35	E1
172	2014-003710-84	Imperial College, London	The Central Nervous System Effects of Two Different HIV-Integrase Inhibitor Containing Antiretroviral Regimens	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003710-84	E1
173	2014-004331-39	Fundació Vall Hebron Institut de Recerca	HIV Reservoir Dynamics After Switching To Dolutegravir in Patients on a PI/r Based Regimen. A Phase IV Open Randomized Trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004331-39	E1
174	2014-004488-19	Radboud University Medical, Center	Pharmacokinetics, safety and efficacy of atazanavir dolutegravir/lamivudine regimen as maintenance regimen in pa-tients with intolerance and/or resistance to NRTIs, NNRTIs and RTV: a pilot study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19	E1
175	2014-005147-40	ViiV Healthcare, S. L.	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005147-40	E1
176	2014-005148-16	ViiV Healthcare, S. L.	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005148-16	E1

Nr	Register ID (EU-CTR)	Sponsor	Titel	URL	Ausschlussgrund
			efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI	005148-16	
177	2014-005454-19	Erasmus, M. C.	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005454-19	E1
178	2015-000251-24	Fundacio Privada Clinic per a la Recerca, Biomedica	Impact of extremely early antiretroviral therapy to reduce Viral REservoir and induce functional CURE of HIV-1 infection. A pilot comparative study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000251-24	E1
179	2015-000274-35	Fundació Lluita contra la, Sida	An open-label, randomized, controlled clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged viro	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35	E1
180	2015-000360-34	Technische Universitaet Muenchen Fakultae fuer, Medizin	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard o	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34	E1
181	2015-000856-16	Fundació Lluita contra la, Sida	Removal of dolutegravir by hemodialysis in HIV-infected patients with end-stage renal disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000856-16	E1
182	2015-003988-10	Gilead Sciences, Inc	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10	E1
183	2015-004024-54	Gilead Sciences, Inc	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54	E1

Nr	Register ID (EU-CTR)	Sponsor	Titel	URL	Ausschlussgrund
184	2015-004025-14	Gilead Science, Inc	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14	E1
185	2015-004243-39	University of New South Wales, Australia	A randomised study of interferon-free treatment for recently acquired hepatitis C in people who inject drugs and people with HIV coinfection	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39	E1
186	2015-004418-95	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004418-95	E1
187	2015-005238-23	Rockefeller, University	A phase 2a, randomized study of the combination of romidepsin and 3BNC117 to evaluate the effects on the HIV-1 reservoir (ROADMAP)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005238-23	E1
188	2016-000459-28	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000459-28	E1
189	2016-001536-36	Fundació Clínic per a la Recerca, Biomèdica	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001536-36	E1
190	2016-001646-25	ViiV Healthcare, S. L.	A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open- Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance o	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25	E1

Tabelle 4-443: Liste der im Studienregist Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - weiteren Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Nr	Register ID (Pharmnet.Bund)	Sponsor	Titel	Ausschluss- grund
191	2008-006439-12	Regents of the University of, Minnesota	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START)	E1
192	2009-010269-21	ViiV, V. Healthcare U. K. Ltd	A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects	E1
193	2009-017950-11	ViiV, V. Healthcare U. K. Ltd	A Phase III, randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50 mg once daily to raltegravir 400 mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects	E1
194	2010-020983-39	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects	E1
195	2014-003304-73	Merck, Sharp, Dohme Corp, a subsidiary of Merck and Co, Inc	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT1 and GT2 Infection	E1
196	2014-003347-35	Merck, Sharp, Dohme Corp, a subsidiary of Merck and Co, Inc	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3, GT4, GT5 and GT6 Infection	E1
197	2014-005147-40	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed	E1
198	2014-005148-16	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed	E1
199	2015-000360-34	Technische Universitaet Muenchen	DUALISA prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir +	E1

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

Nr	Register ID (Pharmnet.Bund)	Sponsor	Titel	Ausschluss- grund
		Fakultaet fuer, Medizin	Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression	
200	2015-000871-28	Gilead Sciences, Inc	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing ABC/3TC	E1
201	2015-004025-14	Gilead Science, Inc	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of GS-9883/F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed	E1

Tabelle 4-444: Liste der im Studienregist International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - weiteren Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
202	DRKS00006321	D. e. V. v. d. D. m. K. S. u. D. m. S. K. No	2016	PROPHET: Prospective clinical and pharmacoeconomic outcomes study of different first-line antiretroviral treatment strategies	http://www.drks.de/DRKS00006321	E1
203	EUCTR2009-010269-21-DE	V. H. U. K. L. Y. ViiV	2009	A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2009-010269-21	E1
204	EUCTR2009-010270-37-ES	S. A. Y. GlaxoSmithKline	2009	Estudio piloto de fase IIb para evaluar la actividad antivírica de una pauta que contiene GSK1349572 en sujetos adultos infectados por el VIH-1 con resistencia al raltegravir que habían recibido tratamiento previo con antirretrovirales (ART) - Vicking	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2009-010270-37	E1
205	EUCTR2009-017950-11-ES	V. H. S. L. Y. ViiV	2010	Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de 50 mg de GSK1349572 una vez al día, frente a 400mg de raltegravir dos veces al día, ambos administrados con una combinación doble, a dosis fija, de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos durante un periodo de 96 semanas, en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no han recibido tratamiento antirretroviral previo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2009-017950-11	E1
206	EUCTR2009-017951-87-BE	Y. ViiV Healthcare	2011	Study to test a new drug GSK1349572 for HIV patients with raltegravir or elvitegravir failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2009-017951-87	E1
207	EUCTR2009-018001-51-ES	S. L. Y. ViiV Healthcare	2010	Estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y eficacia de 50 mg una vez al día de GSK1349572 frente a 400 mg dos veces al día de	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
				Raltegravir, ambos administrados en combinación con una terapia de base seleccionada por el investigador durante 48 semanas en sujetos adultos infectados por el VIH-1, que han recibido tratamiento antirretroviral previo con la excepción de un inhibidor de la integrasa. - N/A	dract_number:2009-018001-51	
208	EUCTR2010-020983-39-NL	V. H. U. K. L. Y. ViiV	2010	A phase 3 clinical trial to compare the safety and effectiveness of GSK1349572 and abacavir/lamivudine compared to Atripla over 96 weeks in patients with HIV infection who have not previously received treatment.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2010-020983-39	E1
209	EUCTR2011-001646-16-BE	V. H. U. K. L. Y. ViiV	2012	A Dolutegravir Open Label Protocol for HIV infected, Adult and Adolescents Patients with Integrase Resistance - Expanded Access Programme	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2011-001646-16	E1
210	EUCTR2011-003629-86-ES	Y. Viiv Healthcare	2011	Study to test a new drug dolutegravir vs. darunavir+ritonavir for HIV patients who have never taken HIV medication.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2011-003629-86	E1
211	EUCTR2012-005823-34-GB	V. H. U. K. L. Y. ViiV	2013	Study to compare a standard HIV regimen with dolutegravir/abacavir/lamivudine in women	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2012-005823-34	E1
212	EUCTR2013-000547-85-ES	S. Y. Fundació Lluita contra la	2013	STUDY TO ASSESS CHANGES IN BONE DENSITY OF THE SWITCH FROM PROTEASE INHIBITORS TO DOLUTEGRAVIR IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS WITH LOW BONE MINERAL DENSITY	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2013-000547-85	E1
213	EUCTR2013-003197-27-FR	C. H. U. d. N. No	2015	Phase 2 multicentric open-label study of switch from abacavir/lamivudine fixed dose combination plus	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
				nevirapine to abacavir/lamivudine/dolutegravir in virologically suppressed HIV-1 infected adults - SWAD	search/search?query=eudract_number:2013-003197-27	
214	EUCTR2013-003243-36-ES	V. I. H. S. d. E. I. H. d. B. Y. Unidad de	2013	Dolutegravir HIV-1 viral decay and pharmacokinetics in semen in ARV-naïve patients initiating Abacavir/Lamivudine plus Dolutegravir.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003243-36	E1
215	EUCTR2013-003527-11-ES	S. L. Y. ViiV Healthcare	2014	A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11	E1
216	EUCTR2013-003704-39-GB	A. T. Y. St Stephen's and I. D. Neat	2014	CV risk in HIV patients switching from a boosted PI to DTG	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003704-39	E1
217	EUCTR2014-002281-70-ES	Y. Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica	2014	Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naïve HIV-1 infected patients (<100 CD4+ T cells/?L) taking antiretroviral regimens based on dolutegravir or ritonavir-boosted darunavir (the AdvanZ-4 Trial).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70	E1
218	EUCTR2014-003710-84-GB	Y. Imperial College London	2014	The CNS Integrase Inhibitor Study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003710-84	E1
219	EUCTR2014-004331-39-ES	Y. Fundació Vall Hebron Institut de Recerca	2014	HIV Reservoir Dynamics After Switching To Dolutegravir in Patients on a PI/r Based Regimen. A Phase IV Open Randomized Trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
					004331-39	
220	EUCTR2014-004488-19-NL	Y. Radboud University Medical Center	2015	Pilotstudy to assess the pharmacokinetics, the efficacy and safety of the combination of atazanavir, dolutegravir and lamivudine in HIV-1 infected patients who experience side-effects, toxicities or resistance to other anti-HIV drugs.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19	E1
221	EUCTR2014-005147-40-ES	S. L. Y. ViiV Healthcare	2015	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005147-40	E1
222	EUCTR2014-005148-16-ES	S. L. Y. ViiV Healthcare	2015	Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005148-16	E1
223	EUCTR2014-005454-19-NL	M. C. Y. Erasmus	2015	De Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005454-19	E1
224	EUCTR2015-000251-24-ES	Y. Fundacio Privada Clinic per a la Recerca Biomedica	2015	Impact of extremely early antiretroviral therapy to reduce Viral REservoir and induce functional CURE of HIV-1 infection. A pilot comparative study.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000251-24	E1
225	EUCTR2015-000274-35-ES	S. Y. Fundació Lluita contra la	2015	clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged virological suppression.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
					000274-35	
226	EUCTR2015-000360-34-DE	Y. Technische Universitaet Muenchen Fakultae fuer Medizin	2015	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2015-000360-34	E1
227	EUCTR2015-000856-16-ES	S. Y. Fundació Lluita contra la	2015	Assesment of dolutegravir removed by hemodialysis in HIV-infected patients with end-stage renal disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2015-000856-16	E1
228	EUCTR2015-004418-95-ES	V. H. U. K. L. Y. ViiV	2016	A study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients that have not been treated yet.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2015-004418-95	E1
229	EUCTR2016-000459-28-BE	V. H. U. K. L. Y. ViiV	2016	A study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV- 1-infected patients that have not been treated yet.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2016-000459-28	E1
230	EUCTR2016-001646-25-ES	S. L. Y. ViiV Healthcare	2016	201584 or “FLAIR” is a study to compare two drugs (called Cabotegravir and Rilpivirine, as oral tablets followed by long-acting injections) to a single tablet regimen containing 3 HIV drugs (called Triumeq)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2016-001646-25	E1
231	ISRCTN91737921	P. F. Y. The	2014	ODYSSEY: Once daily Dolutegravir in Young people vS Standard thErapY	http://isrctn.com/ISRCTN91737921	A1
232	NCT00042289	A. National Institute of, Y. Infectious Diseases, H. Eunice Kennedy Shriver	2002	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00042289	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
		National Institute of Child and D. Human				
233	NCT00151541	Y. Allergan	2005	A Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of 5% Dapsone Topical Gel, (DTG) Twice Daily in Combination With Once Daily Vehicle Control, Adapalene Gel 0.1% or Benzoyl Peroxide Gel 4%	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00151541	E2
234	NCT00537966	N. University of Zurich	2007	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00537966	E1
235	NCT00555035	Y. GlaxoSmithKline	2007	GSK1349572 First Time in Human Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00555035	E1
236	NCT00631592	Y. GlaxoSmithKline	2008	GSK1349572 Repeat Dose Escalation and Relative Bioavailability Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00631592	E1
237	NCT00708110	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2008	Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00708110	E1
238	NCT00726336	Y. GlaxoSmithKline	2008	GSK1349572 Drug Interaction With Tenofovir	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00726336	E1
239	NCT00774111	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2008	GSK1349572 Drug Interaction Study With Etravirine	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00774111	E1
240	NCT00774735	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2008	GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease Inhibitors	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00774735	E1
241	NCT00828763	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	GSK1349572 Mass Balance Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00828763	E1
242	NCT00858455	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	A Study to Evaluate the Effect of Antacid and Multivitamin and Mineral Tablet on the Study Drug GSK1349572	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00858455	E1
243	NCT00867152	V. H. Y. ViiV and Shionogi	2009	GSK1349572 Drug Interaction With Etravirine and Either Darunavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00867152	E1
244	NCT00883935	Y. GlaxoSmithKline and	2009	GSK1349572 Drug Interaction Study With	http://clinicaltrials.gov/s	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Shionogi		Atazanavir/Ritonavir and Atazanavir	how/NCT00883935	
245	NCT00942136	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00942136	E1
246	NCT00950859	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2009	A Pilot Study Assessing the Integrase Inhibitor GSK1349572 in HIV-infected Persons With Virus Resistant to Raltegravir	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00950859	E1
247	NCT00951015	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2009	A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00951015	E1
248	NCT00996021	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	Study to Assess Cardiac Conduction of GSK1349572	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00996021	E1
249	NCT01068925	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2010	Drug Interaction Study Between GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01068925	E1
250	NCT01098513	Y. GlaxoSmithKline	2010	GSK1349572 Relative Bioavailability Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01098513	E1
251	NCT01098526	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2010	GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01098526	E1
252	NCT01209065	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2010	GSK1349572 Drug Interaction Study With Fosamprenavir/Ritonavir	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01209065	E1
253	NCT01214993	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01214993	E1
254	NCT01227824	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01227824	E1
255	NCT01231516	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01231516	E1
256	NCT01231529	V. H. Y. ViiV, Shionogi	2010	GSK1349572 Hepatic Impairment Study	http://clinicaltrials.gov/s	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
		and GlaxoSmithKline			how/NCT01231529	
257	NCT01231542	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	Phase 1, Open Label, Two Arm, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of Rifampin and Rifabutin on GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Male and Female Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01231542	E1
258	NCT01263015	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01263015	E1
259	NCT01283100	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2011	A Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK2248761 and GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01283100	E1
260	NCT01302847	A. National Institute of and Y. Infectious Diseases	2011	Safety of and Immune Response to Dolutegravir in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01302847	A1
261	NCT01328041	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01328041	E1
262	NCT01332565	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01332565	E1
263	NCT01353716	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Dolutegravir Renal Impairment Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01353716	E1
264	NCT01366547	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01366547	E1
265	NCT01382238	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01382238	E1
266	NCT01404806	C. H. Y. University of North Carolina and GlaxoSmithKline	2011	GSK1349572 Exposure in Blood, Cervicovaginal Fluid, and Cervical and Vaginal Tissue in Healthy Female Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01404806	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
267	NCT01425099	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01425099	E1
268	NCT01449929	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2011	Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01449929	E1
269	NCT01459315	C. H. Y. University of North Carolina and GlaxoSmithKline	2011	GSK1349572 Exposure in Blood, Seminal Fluid, and Rectal Fluid and Tissue in Healthy Male Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01459315	E1
270	NCT01467518	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01467518	E1
271	NCT01467531	V. H. Y. ViiV and Shionogi	2011	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01467531	E1
272	NCT01498861	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinylestradiol	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01498861	E1
273	NCT01499199	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naive Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01499199	E1
274	NCT01536873	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2012	Dolutegravir Expanded Access Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01536873	E1
275	NCT01563328	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	A Study to Evaluate the Effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING115697).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01563328	E1
276	NCT01568892	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elvitegravir	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01568892	E1
277	NCT01622790	V. H. Y. ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01622790	E1
278	NCT01762995	V. H. Y. ViiV and	2012	A Study to Evaluate the Effects of Calcium Carbonate	http://clinicaltrials.gov/s	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
		GlaxoSmithKline		and Ferrous Fumarate on Pharmacokinetics of Dolutegravir in Healthy Adult Subjects	how/NCT01762995	
279	NCT01827540	I. Y. Tobira Therapeutics and V. H. ViiV	2013	Study of Dolutegravir (DTG) on PK of Cenicriviroc (CVC), and CVC on PK of DTG & on a Single Dose of Midazolam	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01827540	E1
280	NCT01896921	Y. University of Maryland	2013	Switch to Maraviroc + Integrase Inhibitor	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896921	E1
281	NCT01910402	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2013	A Study to Determine Safety and Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Women (ARIA)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01910402	E1
282	NCT01966822	S. Y. Fundacio Lluita Contra la	2013	Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01966822	E1
283	NCT01967771	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2013	Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01967771	E1
284	NCT02028819	D. N. University of Colorado	2014	Compassionate Use of Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02028819	E1
285	NCT02064374	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Effect of Dolutegravir on Metformin Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02064374	E1
286	NCT02067767	Y. Nantes University Hospital	2014	Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02067767	E1
287	NCT02069834	Y. Nantes University Hospital	2014	Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02069834	A1
288	NCT02075593	Y. GlaxoSmithKline	2014	ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02075593	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
289	NCT02076386	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2014	A Prospective, Non-interventional Study of the Use of Dolutegravir as Part of Combination Antiretroviral Therapy in Routine Daily Practice in Germany	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02076386	E1
290	NCT02082808	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Study to Evaluate the Drug Interaction Between Dolutegravir (DTG) and Daclatasvir (DCV) in Healthy Adult Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02082808	E1
291	NCT02098837	Y. St Stephens Aids Trust	2014	Cardiovascular Risk in HIV Patients Switching From a Boosted Protease Inhibitor (PI) to Dolutegravir (DTG)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02098837	E1
292	NCT02105987	V. H. Y. ViiV, Ppd and GlaxoSmithKline	2014	A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02105987	E1
293	NCT02131025	V. H. Y. ViiV, Ppd, GlaxoSmithKline, Ppd and GlaxoSmithKline	2014	A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02131025	E1
294	NCT02178592	V. H. Y. ViiV, Ppd and GlaxoSmithKline	2014	Open-label Study of Dolutegravir (DTG) or Efavirenz (EFV) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Tuberculosis (TB) Co-infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02178592	E1
295	NCT02185300	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Bioavailability Study of a Dolutegravir Dispersible Tablet and Effect of Different Types of Water on the Dispersible Tablet in Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02185300	E1
296	NCT02211482	Y. The Huesped Foundation and V. H. ViiV	2014	Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02211482	E1
297	NCT02211690	Y. Andrew Carr and V. H. A. P. L. ViiV	2014	The Tolerability of, and Adherence to, Dolutegravir With Co-formulated Tenofovir-emtricitabine for HIV Non-occupational Post-exposure Prophylaxis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02211690	E1
298	NCT02218320	C. H. Y. University of North Carolina, S. Merck, amp and C. Dohme	2014	Comparison of Virologic and Immunologic Responses to Raltegravir and Dolutegravir in the Gastrointestinal Tract of HIV-Positive Adults	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02218320	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
299	NCT02219217	Y. St Stephens Aids Trust and V. H. ViiV	2014	SSAT061: PK of DTG and EVT/COBI in Healthy Volunteers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02219217	E1
300	NCT02227238	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02227238	E1
301	NCT02242799	Y. University of Liverpool, V. H. ViiV, U. Makerere, V. H. ViiV and U. Makerere	2014	Dolutegravir Interactions With Artemisinin-based Combination Therapies	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02242799	E1
302	NCT02245022	Y. University of Liverpool, V. H. ViiV and U. Makerere	2014	Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: A Pilot Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02245022	E1
303	NCT02263326	Y. Babafemi Taiwo and V. H. ViiV	2014	Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02263326	E1
304	NCT02284035	A. A. Y. Juan	2014	Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02284035	E1
305	NCT02285374	Y. St Stephens Aids Trust and V. H. ViiV	2014	Efavirenz to Dolutegravir Switch in Patients With CNS Toxicity	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02285374	E1
306	NCT02319538	N. Sykehuset Telemark and H. Haukeland University	2014	Hashimoto - a Surgical Disease. Absolute Total Thyroidectomy Makes Antibodies Disappear and Ameliorates Symptoms	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02319538	E1
307	NCT02337322	A. A. Y. Juan	2015	Immune Recovery in Advanced , ARV-naïve, HIV-1-infected Individuals Taking Dolutegravir or Ritonavir-boosted Darunavir	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02337322	E1
308	NCT02342769	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2015	Prospective Non-Interventional Observational Study of Use of TRIUMEQ and Corresponding Monitoring Measures in Clinical Practice in Germany	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02342769	E1
309	NCT02351908	Y. St Stephens Aids Trust, S. Merck, amp and C. Dohme	2015	Renal Integrase Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02351908	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
310	NCT02370979	S. F. Y. University Hospital	2015	Impact of Starting a Dolutegravir-based Regimen on HIV-1 Proviral DNA Reservoir Of Treatment Naïve and Experienced Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02370979	E1
311	NCT02373930	V. H. Y. ViiV, P. Janssen and GlaxoSmithKline	2015	Relative Oral Bioavailability Study of Different Fixed Dose Combinations of Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02373930	E1
312	NCT02384395	M. D. Y. Cynthia L Gay, V. H. ViiV and I. National Cancer	2015	Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine FDC Initiated During Acute HIV Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02384395	E1
313	NCT02386098	Y. Bristol-Myers Squibb	2015	Strategy-confirming Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-experienced Adults	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02386098	E1
314	NCT02397694	Y. Gilead Sciences	2015	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02397694	E1
315	NCT02401828	Y. Erasmus Medical Center	2015	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02401828	E1
316	NCT02404805	D. Y. University of Colorado	2015	Drug Interaction Potential Between Dolutegravir and Simeprevir in HIV/HCV Seronegative Volunteers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02404805	E1
317	NCT02406196	A. C. T. G. Yes, A. National Institute of and D. Infectious	2015	Integrase and Maraviroc Intensification for Neurocognitive Dysfunction	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02406196	E1
318	NCT02422797	V. H. Y. ViiV, Janssen/GlaxoSmithKline and GlaxoSmithKline	2015	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-2)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02422797	E1
319	NCT02429791	V. H. Y. ViiV, G. Janssen and G. Janssen	2015	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-1)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02429791	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
320	NCT02478632	V. H. Y. ViiV and G. Janssen	2015	Bone Mineral Density in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Adult Subjects Switching From a Tenofovir Regimen to a Dolutegravir Plus Rilpivirine Regimen	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02478632	E1
321	NCT02486133	Y. Technische Universität München	2015	Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02486133	E1
322	NCT02487706	S. Y. Fundacio Lluita Contra la	2015	Assessment of Dolutegravir Removed by Hemodialysis in HIV-infected Patients With End-stage Renal Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02487706	E1
323	NCT02491242	Y. Asociacion para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas	2015	Dolutegravir-based Dual Therapies in HIV-infected Patients With Virological Suppression	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02491242	E1
324	NCT02499978	Y. Stanford University, L. L. C. Janssen Scientific Affairs and D. University of Colorado	2015	Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02499978	E1
325	NCT02500446	Y. University of Melbourne, A. The and V. H. ViiV	2015	Dolutegravir Impact on Residual Replication	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500446	E1
326	NCT02509195	Y. St Stephens Aids Trust and V. H. ViiV	2015	SSAT064: Pharmacokinetics of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in HIV Patients of 60 Years and Over	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02509195	E1
327	NCT02513147	Y. Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute, G. University Hospital and IrsiCaixa	2015	HIV Reservoir Dynamics After Switching to Dolutegravir in Patients on a PI and 2 NRTI Based Regimen	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02513147	E1
328	NCT02519777	A. National Institute of and Y. Infectious Diseases	2015	Integrase and Maraviroc Intensification for Neurocognitive Dysfunction (InMIND)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519777	E1
329	NCT02527096	H. French National Institute for, A. Medical Research-French National Agency for	2015	A Trial Evaluating Maintenance Therapy With Lamivudine (Epivir®) and Dolutegravir (Tivicay®) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02527096	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Research on, Y. Viral Hepatitis and V. H. ViiV		Patients Virologically Suppressed With Triple Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) (ANRS 167 Lamidol)		
330	NCT02539576	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2015	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of Abacavir/ Dolutegravir/ Lamivudine Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Japanese Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02539576	E1
331	NCT02542852	Y. Castagna Antonella, S. Bristol-Myers and V. H. ViiV	2015	A Study of a Nucleoside Sparing Regimen in HIV-1 Infected Patients With Detectable Viremia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02542852	E1
332	NCT02551523	Y. University of Zurich	2015	Early Simplified: A Trial to Compare the Efficacy of Standard of Care Combination Antiretroviral Therapy With a Simplified Dolutegravir Monotherapy in Patients With a Primary HIV-1 Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02551523	E1
333	NCT02557997	S. F. N. University Hospital	2015	Effects of Dolutegravir Based Regimen on HIV-1 Reservoir and Immune Activation	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02557997	E1
334	NCT02566707	Y. Radboud University	2015	Pharmacokinetics of Atazanavir /Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance Regimen	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02566707	E1
335	NCT02572947	Y. Calmy Alexandra	2015	A Pilot Study of MONotherapy of DOLutegravir in HIV-1 Virologically Suppressed Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02572947	E1
336	NCT02582684	A. C. T. G. Yes, A. National Institute of and D. Infectious	2015	Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02582684	E1
337	NCT02583048	A. National Institute of and Y. Infectious Diseases	2015	Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02583048	E1
338	NCT02596334	Y. Centre Hospitalier Régional d'Orléans	2015	Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of TiviCAY® Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02596334	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
339	NCT02603120	Y. Gilead Sciences	2015	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	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02603120	E1
340	NCT02607930	Y. Gilead Sciences	2015	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02607930	E1
341	NCT02607956	Y. Gilead Sciences	2015	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02607956	E1
342	NCT02656511	S. F. Y. University of California, V. H. ViiV and S. Gilead	2015	Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy During "Hyperacute" HIV Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02656511	E1
343	NCT02659761	Y. University College Dublin, H. Mater Misericordiae University and V. H. ViiV	2016	Triumeq As an Integrase Single Tablet Regimen in People With HIV Who Inject Drugs	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659761	E1
344	NCT02715479	Y. Bristol-Myers Squibb	2016	A Study to Evaluate the Effect of BMS-955176 on Pharmacokinetics of Dolutegravir and the Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of BMS-955176	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02715479	E1
345	NCT02738931	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2016	Relative Bio-availability Study of Dolutegravir and Lamivudine Fixed Dose Combinations	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02738931	E1
346	NCT02741557	V. H. Y. ViiV and GlaxoSmithKline	2016	Bioequivalence Study of a Fixed-dose Combination (FDC) of Dolutegravir (DTG) and Rilpivirine (RPV)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02741557	E1
347	NCT02771249	Y. National Institutes of Health Clinical Center	2016	Impact of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid on the Steady State Pharmacokinetics of Dolutegravir and Darunavir Boosted With Cobicistat in Healthy Volunteers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02771249	E1
348	NCT02777229	H. French National Institute for, A. Medical Research-	2016	Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02777229	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
		French National Agency for Research on, Y. Viral Hepatitis, D. Institut de Recherche pour le and D. Institut de Recherche pour le		Resource-limited Settings		
349	NCT02831673	V. H. Y. ViiV, Ppd and GlaxoSmithKline	2016	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir Plus Lamivudine With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 1)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02831673	E1
350	NCT02831764	V. H. Y. ViiV, Ppd and GlaxoSmithKline	2016	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 2)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02831764	E1
351	NCT02878642	C. N. University Hospital	2016	Adherence to Dolutegravir and Outcome	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02878642	E1
352	NCT02882230	Y. Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild	2016	Evaluation of Neurologic and Psychiatric Adverse Events of Several Antiretroviral Drugs in Real Life Setting	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02882230	E1
353	NCT02893488	V. H. Y. ViiV	2016	Relative Bioavailability Study of a Fixed-dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Dispersible Tablet	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02893488	E1
354	NCT02924389	Y. Emory University, H. National Institutes of and H. National Institutes of	2016	Dolutegravir in Reservoirs	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02924389	E1
355	NCT02938520	V. H. Y. ViiV, P. Janssen and GlaxoSmithKline	2016	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naïve Participants	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02938520	E1
356	NCT02961829	Y. Federal University of	2015	Multi Interventional Study Exploring HIV-1 Residual	https://clinicaltrials.gov/	E1

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

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
		São Paulo, P. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São, T. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e and V. H. ViiV		Replication: a Step Towards HIV-1 Eradication and Sterilizing Cure	show/NCT02961829	
357	NCT02976259	Y. Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée - Fondation Internationale Léon M'Ba	2016	Kinetics of HIV-RNA Decay in Seminal Plasma of Men Treated by Dolutegravir at the Time of Primary HIV Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02976259	E1
358	NCT02987530	H. French National Institute for, A. Medical Research-French National Agency for Research on, Y. Viral Hepatitis and F. Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale	2016	National Multicenter Trial Evaluating Two Treatments in Patients With Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02987530	E1
359	RBR-3m6cny	V. H. U. S. N. ViiV and R. J. B. GlaxoSmithKline - Rio de Janeiro	2016	Comparative efficacy and safety study of dolutegravir and lopinavir/ritonavir in second-line treatment	http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3m6cny/	E1

Anhang 4-D4.2: Suche nach weiteren Untersuchungen – Evidenztransfer

Tabelle 4-445: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
1	NCT00042289	Allergy, National Institute of, Diseases, Infectious, Health, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child and Development, Human	2003	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	E5
2	NCT00151541	Allergan	2005	A Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of 5% Dapsone Topical Gel, (DTG) Twice Daily in Combination With Once Daily Vehicle Control, Adapalene Gel 0.1% or Benzoyl Peroxide Gel 4%	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151541	E2
3	NCT00537966	Zurich, University of	2002	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966	E5
4	NCT00555035	GlaxoSmithKline	2007	GSK1349572 First Time in Human Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555035	E1
5	NCT00631592	GlaxoSmithKline	2008	GSK1349572 Repeat Dose Escalation and Relative Bioavailability Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631592	E1
6	NCT00708110	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2008	Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708110	E6
7	NCT00726336	GlaxoSmithKline	2008	GSK1349572 Drug Interaction With Tenofovir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726336	E1
8	NCT00774111	GlaxoSmithKline and Shionogi	2008	GSK1349572 Drug Interaction Study With Etravirine	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774111	E1
9	NCT00774735	GlaxoSmithKline and Shionogi	2008	GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease Inhibitors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774735	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
10	NCT00828763	GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	GSK1349572 Mass Balance Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828763	E1
11	NCT00841776	Stiefel, a GSK Company and GlaxoSmithKline	2007	Comparative Antimicrobial Efficacy of Two Topical Acne Therapies for the Treatment of Facial Acne	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841776	E1
12	NCT00858455	GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	A Study to Evaluate the Effect of Antacid and Multivitamin and Mineral Tablet on the Study Drug GSK1349572	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00858455	E1
13	NCT00867152	Healthcare, ViiV and Shionogi	2009	GSK1349572 Drug Interaction With Etravirine and Either Darunavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867152	E1
14	NCT00883935	GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	GSK1349572 Drug Interaction Study With Atazanavir/Ritonavir and Atazanavir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883935	E1
15	NCT00942136	GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942136	E1
16	NCT00950859	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2009	A Pilot Study Assessing the Integrase Inhibitor GSK1349572 in HIV-infected Persons With Virus Resistant to Raltegravir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950859	E5
17	NCT00996021	GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	Study to Assess Cardiac Conduction of GSK1349572	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996021	E1
18	NCT01068925	GlaxoSmithKline and Shionogi	2010	Drug Interaction Study Between GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068925	E1
19	NCT01098513	GlaxoSmithKline	2010	GSK1349572 Relative Bioavailability Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098513	E1
20	NCT01098526	GlaxoSmithKline and Shionogi	2010	GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098526	E1
21	NCT01209065	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2010	GSK1349572 Drug Interaction Study With Fosamprenavir/Ritonavir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209065	E1
22	NCT01214993	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214993	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
				Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects		
23	NCT01227824	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824	E3
24	NCT01231529	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	GSK1349572 Hepatic Impairment Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231529	E1
25	NCT01231542	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Phase 1, Open Label, Two Arm, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of Rifampin and Rifabutin on GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Male and Female Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231542	E1
26	NCT01283100	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2011	A Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK2248761 and GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283100	E1
27	NCT01302847	Allergy, National Institute of and Diseases, Infectious	2011	Safety of and Immune Response to Dolutegravir in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302847	E5
28	NCT01328041	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328041	E5
29	NCT01332565	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332565	E1
30	NCT01353716	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Dolutegravir Renal Impairment Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353716	E5
31	NCT01366547	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366547	E1
32	NCT01382238	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382238	E1
33	NCT01404806	University of North Carolina, Chapel Hill and	2011	GSK1349572 Exposure in Blood, Cervicovaginal Fluid, and Cervical and Vaginal Tissue in Healthy Female	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404806	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
		GlaxoSmithKline		Subjects		
34	NCT01425099	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425099	E1
35	NCT01449929	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2011	Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naïve Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449929	E3
36	NCT01459315	University of North Carolina, Chapel Hill and GlaxoSmithKline	2011	GSK1349572 Exposure in Blood, Seminal Fluid, and Rectal Fluid and Tissue in Healthy Male Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459315	E1
37	NCT01467518	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467518	E1
38	NCT01467531	Healthcare, ViiV and Shionogi	2011	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467531	E1
39	NCT01498861	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinylestradiol	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498861	E1
40	NCT01499199	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naïve Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499199	E5
41	NCT01536873	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2012	Dolutegravir Expanded Access Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873	E5
42	NCT01563328	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	A Study to Evaluate the Effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING115697)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563328	E1
43	NCT01568892	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elvitegravir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568892	E6
44	NCT01622790	Healthcare, ViiV, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622790	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
45	NCT01762995	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2012	A Study to Evaluate the Effects of Calcium Carbonate and Ferrous Fumarate on Pharmacokinetics of Dolutegravir in Healthy Adult Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762995	E1
46	NCT01827540	Tobira Therapeutics, Inc. and Healthcare, ViiV	2013	Study of Dolutegravir (DTG) on PK of Cenicriviroc (CVC), and CVC on PK of DTG & on a Single Dose of Midazolam	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827540	E1
47	NCT01896921	Maryland, University of	2013	Switch to Maraviroc + Integrase Inhibitor	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896921	E5
48	NCT01910402	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2013	A Study to Determine Safety and Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Women (ARIA)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910402	E3
49	NCT01933594	Allergy, National Institute of and Diseases, Infectious	2014	Evaluating the Safety and Efficacy of Romidepsin in Combination With Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults With Suppressed Viral Load	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933594	E2
50	NCT01939197	AbbVie	2013	A Two Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ABT-450/r/ABT-267 or ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 Given With or Without a Drug Called Ribavirin in People With Both Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197	E2
51	NCT01966822	SIDA, Fundacio Lluita Contra la	2014	Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966822	A1
52	NCT01967771	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2013	Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967771	E1
53	NCT02016924	Sciences, Gilead	2014	Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir or Cobicistat-boosted Darunavir in HIV-1 Infected, Treatment-Experienced, Virologically	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016924	E5

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
				Suppressed Pediatric Subjects		
54	NCT02028819	University of Colorado, Denver	2012	Compassionate Use of Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028819	E5
55	NCT02037022	University, Stanford, Deafness, National Institute on and Disorders, Other Communication	2013	Pivotal Response Treatment Package for Young Children With Autism	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037022	E1
56	NCT02064374	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Effect of Dolutegravir on Metformin Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064374	E1
57	NCT02067767	Hospital, Nantes University	2014	Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067767	E6
58	NCT02069834	Hospital, Nantes University	2014	Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069834	A1
59	NCT02075593	GlaxoSmithKline	2015	ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075593	E5
60	NCT02076386	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2014	A Prospective, Non-interventional Study of the Use of Dolutegravir as Part of Combination Antiretroviral Therapy in Routine Daily Practice in Germany	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076386	E5
61	NCT02082808	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Study to Evaluate the Drug Interaction Between Dolutegravir (DTG) and Daclatasvir (DCV) in Healthy Adult Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082808	E1
62	NCT02098837	Trust, St Stephens Aids	2014	Cardiovascular Risk in HIV Patients Switching From a Boosted Protease Inhibitor (PI) to Dolutegravir (DTG)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098837	A1
63	NCT02105987	Healthcare, ViiV, PPD and GlaxoSmithKline	2014	A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105987	E6

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
64	NCT02121795	Sciences, Gilead	2014	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795	E2
65	NCT02178592	Healthcare, ViiV, PPD and GlaxoSmithKline	2015	Open-label Study of Dolutegravir (DTG) or Efavirenz (EFV) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Tuberculosis (TB) Co-infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178592	A1
66	NCT02185300	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Bioavailability Study of a Dolutegravir Dispersible Tablet and Effect of Different Types of Water on the Dispersible Tablet in Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185300	E1
67	NCT02211482	Foundation, The Huesped and Healthcare, ViiV	2014	Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211482	E5
68	NCT02211690	Carr, Andrew, Ltd, ViiV Healthcare Australia Pty. and St Vincent's Hospital, Sydney	2014	The Tolerability of, and Adherence to, Dolutegravir With Co-formulated Tenofovir-emtricitabine for HIV Non-occupational Post-exposure Prophylaxis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211690	E1
69	NCT02218320	University of North Carolina, Chapel Hill, Sharp, Merck and Corp., Dohme	2014	Comparison of Virologic and Immunologic Responses to Raltegravir and Dolutegravir in the Gastrointestinal Tract of HIV-Positive Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218320	E5
70	NCT02219217	Trust, St Stephens Aids and Healthcare, ViiV	2014	SSAT061: PK of DTG and EVT/COBI in Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219217	E1
71	NCT02227238	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2014	Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227238	A1
72	NCT02242799	Liverpool, University of, Healthcare, ViiV and University, Makerere	2015	Dolutegravir Interactions With Artemisinin-based Combination Therapies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242799	E1
73	NCT02245022	Liverpool, University of, Healthcare, ViiV and University, Makerere	2016	Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: A Pilot Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02245022	A1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
74	NCT02259127	Foundation, PENTA	2016	A Randomised Trial of Dolutegravir (DTG)-Based Antiretroviral Therapy vs. Standard of Care (SOC) in Children With HIV Infection Starting First-line or Switching to Second-line ART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259127	E1
75	NCT02263326	Taiwo, Babafemi, Healthcare, ViiV and University, Northwestern	2014	Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263326	A1
76	NCT02284035	Arnaiz, Juan A. and Barcelona, Hospital Clinic of	2015	Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284035	E6
77	NCT02285114	Sciences, Gilead	2015	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114	E2
78	NCT02285374	Trust, St Stephens Aids and Healthcare, ViiV	2014	Efavirenz to Dolutegravir Switch in Patients With CNS Toxicity	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285374	E6
79	NCT02302547	University Hospital, Tours, HOSPITAL, ORLEANS, Hospital, Poitiers University, Rochelle, Centre Hospitalier de La, HOSPITAL, SAINTES, HOSPITAL, FOCH, HOSPITAL, CAEN, HOSPITAL, HENRI MONDOR, HOSPITAL, HOTEL DIEU, HOSPITAL, CHARTRES, HOSPITAL, SAINT LOUIS, Hospital, Tourcoing and HOSPITAL, NIORT	2014	Trial to Evaluate the Interest of a Reductive Anti Retroviral Strategy Using Dual Therapy In spite of Triple Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302547	A1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
80	NCT02319538	Telemark, Sykehuset and Hospital, Haukeland University	2012	Hashimoto - a Surgical Disease. Absolute Total Thyroidectomy Makes Antibodies Disappear and Ameliorates Symptoms	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319538	E1
81	NCT02337322	Arnaiz, Juan A. and Barcelona, Hospital Clinic of	2015	Immune Recovery in Advanced , ARV-naïve, HIV-1-infected Individuals Taking Dolutegravir or Ritonavir-boosted Darunavir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337322	E3
82	NCT02342769	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2015	Prospective Non-Interventional Observational Study of Use of TRIUMEQ and Corresponding Monitoring Measures in Clinical Practice in Germany	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342769	E5
83	NCT02351908	Trust, St Stephens Aids, Sharp, Merck and Corp., Dohme	2015	Renal Integrase Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351908	E3
84	NCT02354053	Center, McGill University Health, Healthcare, ViiV and Network, CIHR Canadian HIV Trials	2015	Evaluation of Switching From Current cART to Triumeq With Adherence Support Will Enhance HIV Control in Vulnerable Populations	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354053	E2
85	NCT02370979	University Hospital, Strasbourg, France	2015	Impact of Starting a Dolutegravir-based Regimen on HIV-1 Proviral DNA Reservoir Of Treatment Naïve and Experienced Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370979	E5
86	NCT02373930	Healthcare, ViiV, Pharmaceuticals, Janssen and GlaxoSmithKline	2015	Relative Oral Bioavailability Study of Different Fixed Dose Combinations of Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373930	E1
87	NCT02384395	Cynthia L Gay, MD, Healthcare, ViiV, Institute, National Cancer and University of North Carolina, Chapel Hill	2015	Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine FDC Initiated During Acute HIV Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384395	E5
88	NCT02386098	Squibb, Bristol-Myers	2015	Strategy-confirming Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-experienced Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386098	A1
89	NCT02397694	Sciences, Gilead	2015	Safety and Efficacy of Bictegravir +	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694	E3

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
				Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults	v/show/NCT02397694	
90	NCT02401828	Center, Erasmus Medical	2015	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401828	A1
91	NCT02404805	University of Colorado, Denver	2016	Drug Interaction Potential Between Dolutegravir and Simeprevir in HIV/HCV Seronegative Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404805	E1
92	NCT02422797	Healthcare, ViiV, Janssen/GlaxoSmithKline and GlaxoSmithKline	2015	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-2)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422797	A1
93	NCT02429791	Healthcare, ViiV and Janssen, GlaxoSmithKline	2015	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-1)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429791	A1
94	NCT02449733	University, Emory	2015	Comprehensive HIV Prevention Package for MSM in Port Elizabeth	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449733	E5
95	NCT02469246	Sciences, Gilead	2015	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246	E2
96	NCT02478632	Healthcare, ViiV and Janssen, GlaxoSmithKline	2015	Bone Mineral Density in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Adult Subjects Switching From a Tenofovir Regimen to a Dolutegravir Plus Rilpivirine Regimen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478632	E5
97	NCT02486133	München, Technische Universität	2015	Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486133	A1
98	NCT02487706	SIDA, Fundacio Lluita Contra la	2015	Assessment of Dolutegravir Removed by Hemodialysis in HIV-infected Patients With End-stage Renal Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487706	E5
99	NCT02491242	Infecciosas, Asociacion para el Estudio de las	2015	Dolutegravir-based Dual Therapies in HIV-infected	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491242	E5

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
		Enfermedades		Patients With Virological Suppression	v/show/NCT02491242	
100	NCT02499978	University, Stanford, Janssen Scientific Affairs, LLC and University of Colorado, Denver	2016	Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499978	A1
101	NCT02500446	Melbourne, University of, Alfred, The and Healthcare, ViiV	2015	Dolutegravir Impact on Residual Replication	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500446	E3
102	NCT02509195	Trust, St Stephens Aids and Healthcare, ViiV	2015	SSAT064: Pharmacokinetics of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in HIV Patients of 60 Years and Over	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509195	E5
103	NCT02513147	Institute, Hospital Universitari Vall d'Hebron Research, University Hospital, Ghent and IrsiCaixa	2015	HIV Reservoir Dynamics After Switching to Dolutegravir in Patients on a PI and 2 NRTI Based Regimen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513147	E6
104	NCT02519777	Allergy, National Institute of and Diseases, Infectious	2016	Integrase and Maraviroc Intensification for Neurocognitive Dysfunction (InMIND)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519777	A1
105	NCT02527096	Health, French National Institute for, AIDS, Medical Research-French National Agency for Research on, Hepatitis, Viral and Healthcare, ViiV	2015	A Trial Evaluating Maintenance Therapy With Lamivudine (Epivir®) and Dolutegravir (Tivicay®) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected Patients Virologically Suppressed With Triple Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) (ANRS 167 Lamidol)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02527096	E5
106	NCT02539576	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2015	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of Abacavir/ Dolutegravir/ Lamivudine Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Japanese Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02539576	E1
107	NCT02542852	Antonella, Castagna, Squibb, Bristol-Myers, Healthcare, ViiV and Raffaele, Ospedale San	2015	A Study of a Nucleoside Sparing Regimen in HIV-1 Infected Patients With Detectable Viremia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542852	E5

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
108	NCT02551523	Zurich, University of	2015	Early Simplified: A Trial to Compare the Efficacy of Standard of Care Combination Antiretroviral Therapy With a Simplified Dolutegravir Monotherapy in Patients With a Primary HIV-1 Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551523	E3
109	NCT02556268	Bayer	2016	Interaction With HIV Antiretroviral Agents	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268	E5
110	NCT02557997	University Hospital, Strasbourg, France	2014	Effects of Dolutegravir Based Regimen on HIV-1 Reservoir and Immune Activation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557997	E5
111	NCT02566707	University, Radboud	2015	Pharmacokinetics of Atazanavir Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance Regimen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566707	E5
112	NCT02569346	University, Radboud	2016	Bioequivalence Study of CRushed TriUMeq With or Without Drip Feed Compared to the Whole Tablet	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569346	E1
113	NCT02572947	Alexandra, Calmy and University Hospital, Geneva	2016	A Pilot Study of MONotherapy of DOLutegravir in HIV-1 Virologically Suppressed Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572947	E5
114	NCT02582684	Group, AIDS Clinical Trials, Allergy, National Institute of and Diseases, Infectious	2015	Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582684	E5
115	NCT02583048	Allergy, National Institute of and Diseases, Infectious	2016	Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048	E6
116	NCT02588820	Cinca, David Garcia, Biomédica, Fundacion Clinic per a la Recerca and Barcelona, Hospital Clinic of	2016	Impact of Extremely Early Antiretroviral Therapy to Reduce Viral REServoir and Induce Functional CURE of HIV-1 Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588820	E5
117	NCT02596334	d'Orléans, Centre Hospitalier Régional	2015	Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of TiviCAY® Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596334	A1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
				Patients		
118	NCT02603120	Sciences, Gilead	2015	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	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120	A1
119	NCT02605954	Sciences, Gilead	2015	Safety and Efficacy of Switching From Regimens of ABC/3TC + a 3rd Agent to E/C/F/TAF Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV 1 Infected Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954	E2
120	NCT02607930	Sciences, Gilead	2015	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930	E3
121	NCT02607956	Sciences, Gilead	2015	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956	E3
122	NCT02616783	Sciences, Gilead	2015	Switching From a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults Aged ≥ 60 Years	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783	E2
123	NCT02621697	Mineiro, Universidade Federal do Triangulo	2014	Dual Task in Institutionalized Elderly	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621697	E1
124	NCT02656511	University of California, San Francisco, Healthcare, ViiV and Sciences, Gilead	2015	Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy During "Hyperacute" HIV Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656511	E5
125	NCT02659761	Dublin, University College, Hospital, Mater Misericordiae University and Healthcare, ViiV	2016	Triumeq As an Integrase Single Tablet Regimen in People With HIV Who Inject Drugs	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659761	E5

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
126	NCT02715479	Squibb, Bristol-Myers	2016	A Study to Evaluate the Effect of BMS-955176 on Pharmacokinetics of Dolutegravir and the Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of BMS-955176	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715479	E5
127	NCT02738931	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2016	Relative Bio-availability Study of Dolutegravir and Lamivudine Fixed Dose Combinations	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738931	E1
128	NCT02741557	Healthcare, ViiV and GlaxoSmithKline	2016	Bioequivalence Study of a Fixed-dose Combination (FDC) of Dolutegravir (DTG) and Rilpivirine (RPV)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741557	E1
129	NCT02771249	Center, National Institutes of Health Clinical	2016	Impact of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid on the Steady State Pharmacokinetics of Dolutegravir and Darunavir Boosted With Cobicistat in Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771249	E1
130	NCT02777229	Health, French National Institute for, AIDS, Medical Research-French National Agency for Research on, Hepatitis, Viral and Developpement, Institut de Recherche pour le	2016	Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777229	E3
131	NCT02800655	UCSD, mHealth, Health, National Institute of Mental, Sciences, Gilead, Healthcare, ViiV, GlaxoSmithKline and Proteus Digital Health, Inc.	2016	Digital Health Feedback System for Longitudinal Measurement of Medication Adherence During Initial ARV Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800655	E5
132	NCT02831673	Healthcare, ViiV, PPD and GlaxoSmithKline	2016	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir Plus Lamivudine With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 1)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831673	E3
133	NCT02831764	Healthcare, ViiV, PPD and GlaxoSmithKline	2016	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 2)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831764	E3

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
134	NCT02858401	Sciences, Gilead	2015	Safety and Biological Activity of GS-9620 in HIV-1 Infected, Virologically Suppressed Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858401	E2
135	NCT02868580	Australia, Neuroscience Trials, Macquarie University, Australia, Hosptial, Westmead, Bethlehem, Calvary Health Care, Brain, The University of Sydney - and Centre, Mind	2016	Safety and Tolerability of Antiretroviral (Triumeq) in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868580	E5
136	NCT02878642	University Hospital, Caen	2015	Adherence to Dolutegravir and Outcome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878642	E5
137	NCT02882230	Rothschild, Fondation Ophtalmologique Adolphe de	2016	Evaluation of Neurologic and Psychiatric Adverse Events of Several Antiretroviral Drugs in Real Life Setting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882230	E5
138	NCT02893488	Healthcare, ViiV	2016	Relative Bioavailability Study of a Fixed-dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Dispersible Tablet	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893488	E1
139	NCT02924389	University, Emory and Health, National Institutes of	2016	Dolutegravir in Reservoirs	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924389	E5
140	NCT02938520	Healthcare, ViiV, Pharmaceuticals, Janssen and GlaxoSmithKline	2016	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938520	E3
141	NCT02951052	Healthcare, ViiV, Pharmaceuticals, Janssen and GlaxoSmithKline	2016	Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951052	E2

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Studientitel	URL	Ausschlussgrund
142	NCT02961829	Paulo, Federal University of São, Paulo, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São, Tecnológico, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e and Healthcare, ViiV	2015	Multi Interventional Study Exploring HIV-1 Residual Replication: a Step Towards HIV-1 Eradication and Sterilizing Cure	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961829	A1
143	NCT02976259	M'Ba, Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée - Fondation Internationale Léon	2016	Kinetics of HIV-RNA Decay in Seminal Plasma of Men Treated by Dolutegravir at the Time of Primary HIV Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976259	E5
144	NCT02987530	Health, French National Institute for, AIDS, Medical Research-French National Agency for Research on, Hepatitis, Viral and Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France	2017	National Multicenter Trial Evaluating Two Treatments in Patients With Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987530	E3

Tabelle 4-446: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen – Evidenztransfer

Nr	Register ID (EU-CTR)	Sponsor	Titel	URL	Ausschlussgrund
145	2008-006158-16	Radboud university medical, center	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregnant women (PANNA)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16	E5
146	2008-006439-12	Regents of the University of, Minnesota	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	E2
147	2009-010269-21	Vii, V. Healthcare U. K. Ltd	A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21	A1
148	2009-010270-37	GlaxoSmithKline, Research and Development, Ltd	A Phase IIb pilot study to assess the antiviral activity of GSK1349572 containing regimen in antiretroviral therapy (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010270-37	E5
149	2009-017950-11	Vii, V. Healthcare S. L.	Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de 50 mg de GSK1349572 una vez al día, frente a 400mg de raltegravir dos veces al día, ambos administrados con u	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11	E3
150	2009-017951-87	Viiv, Healthcare	A Phase III study to demonstrate the antiviral activity and safety of dolutegravir in HIV-1-infected adult subjects with treatment failure on an integrase inhibitor containing regimen	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87	E5
151	2009-018001-51	Viiv Healthcare, S. L.	Estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y eficacia de 50 mg una vez al día de GSK1349572 frente a 400 mg dos veces al día de Raltegravir, ambos administrados en com	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51	A1

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

152	2010-020988-20	Daids	A 48 week PhI/II multicentre open-label non-comparative study to evaluate PK, safety, tolerability & antiviral activity of DTG in HIV-1 infected children and adolescents of 6 weeks to <18 years of age	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020988-20	E5
153	2011-001646-16	Vii, V. Healthcare U. K. Limited	A Dolutegravir Open Label Protocol for HIV infected, Adult and Adolescents Patients with Integrase Resistance	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001646-16	E5
154	2011-003629-86	Viiv, Healthcare	A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each admini	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003629-86	E3
155	2012-000935-18	University of, Liverpool	TAILoR – (TelmisArtan and InsuLin Resistance in HIV): A Dose-Ranging Phase II Randomised Open-Labelled Trial of Telmisartan as a strategy for the Reduction of Insulin Resistance in HIV-Positive Ind	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000935-18	E2
156	2012-005143-24	AbbVie Deutschland Gmb, H. and Co, K. G.	A Multipart, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With and Without Dasabuvir Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005143-24	E2
157	2012-005823-34	Vii, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine once daily compared to atazanavir and ritonavir plus tenofovir/emtricitabine once daily in	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34	E3
158	2013-000547-85	Fundació Lluita contra la, Sida	Multicentre Study to Assess Changes in Bone Mineral Density of the Switch from Protease Inhibitors to Dolutegravir in Hiv-1-Infected Subjects with Low Bone Mineral Density	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000547-85	A1

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

159	2013-003197-27	Nantes, C. H. U. de	Phase 2 multicentric open-label study of switch from abacavir/lamivudine fixed dose combination plus nevirapine to abacavir/lamivudine/dolutegravir in virologically suppressed HIV-1 infected adults	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003197-27	E6
160	2013-003243-36	Unidad de, V. I. H. Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital de Bellvitge	Dolutegravir HIV-1 viral decay and pharmacokinetics in semen in ARV-naïve patients initiating Abacavir/Lamivudine plus Dolutegravir	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003243-36	E5
161	2013-003527-11	ViiV Healthcare, S. L.	ING200336: A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11	E5
162	2013-003704-39	St Stephen's, Aids Trust	An open label study examining the efficacy and cardiovascular risk of immediate versus deferred switch from a boosted PI to dolutegravir (DTG) in HIV infected patients with stable virological suppression	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003704-39	A1
163	2014-000343-32	Merck, Sharp, Dohme Corp, a subsidiary of Merck and Co	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, GT5, and GT6 Infection	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000343-32	E2
164	2014-002281-70	Fundació Clínic per a la Recerca, Biomèdica	Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naïve HIV-1 infected patients (<100 CD4+ T cells/?L) taking antiretroviral regimens based on dolutegravir or ritonavir-boosted darunavir	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70	E3
165	2014-002632-14	Fondazione, Penta Onlus	A randomised trial of dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy vs. standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or switching to second-line ART	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002632-14	E1

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

166	2014-003304-73	Merck, Sharp, Dohme Corp, a subsidiary of Merck and Co, Inc	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73	E2
167	2014-003347-35	Merck, Sharp, Dohme Corp, a subsidiary of Merck and Co, Inc	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35	E2
168	2014-003710-84	Imperial College, London	The Central Nervous System Effects of Two Different HIV-Integrase Inhibitor Containing Antiretroviral Regimens	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003710-84	A1
169	2014-004331-39	Fundació Vall Hebron Institut de Recerca	HIV Reservoir Dynamics After Switching To Dolutegravir in Patients on a PI/r Based Regimen. A Phase IV Open Randomized Trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004331-39	E6
170	2014-004488-19	Radboud University Medical, Center	Pharmacokinetics, safety and efficacy of atazanavir dolutegravir/lamivudine regimen as maintenance regimen in patients with intolerance and/or resistance to NRTIs, NNRTIs and RTV: a pilot study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19	E5
171	2014-005147-40	ViiV Healthcare, S. L.	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005147-40	A1
172	2014-005148-16	ViiV Healthcare, S. L.	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005148-16	A1

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

173	2014-005454-19	Erasmus, M. C.	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005454-19	A1
174	2015-000251-24	Fundacio Privada Clinic per a la Recerca, Biomedica	Impact of extremely early antiretroviral therapy to reduce Viral REServoir and induce functional CURE of HIV-1 infection. A pilot comparative study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000251-24	E5
175	2015-000274-35	Fundació Lluita contra la, Sida	An open-label, randomized, controlled clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged viro	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35	A1
176	2015-000360-34	Technische Universitaet Muenchen Fakultae fuer, Medizin	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard o	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34	A1
177	2015-000856-16	Fundació Lluita contra la, Sida	Removal of dolutegravir by hemodialysis in HIV-infected patients with end-stage renal disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000856-16	E5
178	2015-003988-10	Gilead Sciences, Inc	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10	E3
179	2015-004024-54	Gilead Sciences, Inc	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54	E3

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

			Infected, Antiretrovira		
180	2015-004025-14	Gilead Science, Inc	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14	A1
181	2015-004243-39	University of New South Wales, Australia	A randomised study of interferon-free treatment for recently acquired hepatitis C in people who inject drugs and people with HIV coinfection	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39	E2
182	2015-004418-95	Vii, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004418-95	E3
183	2015-005238-23	Rockefeller, University	A phase 2a, randomized study of the combination of romidepsin and 3BNC117 to evaluate the effects on the HIV-1 reservoir (ROADMAP)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005238-23	E2
184	2016-000459-28	Vii, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000459-28	E3
185	2016-001536-36	Fundació Clínic per a la Recerca, Biomèdica	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001536-36	E5

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

186	2016-001646-25	ViiV Healthcare, S. L.	A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open- Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance o	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25	E3

Tabelle 4-447: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Nr	Register ID (Pharmnet.Bund)	Sponsor	Titel	Ausschluss- grund
187	2008-006439-12	Regents of the University of, Minnesota	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START)	E2
188	2009-010269-21	ViiV, V. Healthcare U. K. Ltd	A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects	A1
189	2009-017950-11	ViiV, V. Healthcare U. K. Ltd	A Phase III, randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50 mg once daily to raltegravir 400 mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects	E3
190	2010-020983-39	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects	A1
191	2014-003304-73	Merck, Sharp, Dohme Corp, a subsidiary of Merck and Co, Inc	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT1 and GT2 Infection	E2
192	2014-003347-35	Merck, Sharp, Dohme Corp, a subsidiary of Merck and Co, Inc	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3, GT4, GT5 and GT6 Infection	E2
193	2014-005147-40	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed	A1
194	2014-005148-16	ViiV, V. Healthcare U. K. Limited	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed	A1
195	2015-000360-34	Technische Universitaet Muenchen	DUALISA prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir +	A1

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

Nr	Register ID (Pharmnet.Bund)	Sponsor	Titel	Ausschluss- grund
		Fakultaet fuer, Medizin	Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression	
196	2015-000871-28	Gilead Sciences, Inc	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing ABC/3TC	E2
197	2015-004025-14	Gilead Science, Inc	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of GS-9883/F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed	A1

Tabelle 4-448: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP), aber ausgeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen - Evidenztransfer

Nr	Register ID (ICTRP)	Sponsor	Jahr der Registrierung	Titel	URL	Ausschlussgrund
198	DRKS00006321	D. e. V. v. d. D. m. K. S. u. D. m. S. K. No	2016	PROPHET: Prospective clinical and pharmacoeconomic outcomes study of different first-line antiretroviral treatment strategies	http://www.drks.de/DRKS00006321	E5
199	EUCTR2009-010269-21-DE	V. H. U. K. L. Y. Vii	2009	A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21	A1
200	EUCTR2009-010270-37-ES	S. A. Y. GlaxoSmithKline	2009	Estudio piloto de fase IIb para evaluar la actividad antivírica de una pauta que contiene GSK1349572 en sujetos adultos infectados por el VIH-1 con resistencia al raltegravir que habían recibido tratamiento previo con antirretrovirales (ART) - Vicking	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010270-37	E5
201	EUCTR2009-017950-11-ES	V. H. S. L. Y. Vii	2010	Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de 50 mg de GSK1349572 una vez al día, frente a 400mg de raltegravir dos veces al día, ambos administrados con una combinación doble, a dosis fija, de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos durante un periodo de 96 semanas, en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no han recibido tratamiento antirretroviral previo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11	E3
202	EUCTR2009-017951-87-BE	Y. Viiv Healthcare	2011	Study to test a new drug GSK1349572 for HIV patients with raltegravir or elvitegravir failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87	E5
203	EUCTR2009-018001-51-ES	S. L. Y. Viiv Healthcare	2010	Estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y eficacia de 50 mg una vez al día de GSK1349572 frente a 400 mg dos veces al día de	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51	A1

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

				Raltegravir, ambos administrados en combinación con una terapia de base seleccionada por el investigador durante 48 semanas en sujetos adultos infectados por el VIH-1, que han recibido tratamiento antirretroviral previo con la excepción de un inhibidor de la integrasa. - N/A	act_number:2009-018001-51	
204	EUCTR2011-001646-16-BE	V. H. U. K. L. Y. Vii	2012	A Dolutegravir Open Label Protocol for HIV infected, Adult and Adolescents Patients with Integrase Resistance - Expanded Access Programme	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001646-16	E5
205	EUCTR2011-003629-86-ES	Y. Viiv Healthcare	2011	Study to test a new drug dolutegravir vs. darunavir+ritonavir for HIV patients who have never taken HIV medication.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003629-86	E3
206	EUCTR2012-005823-34-GB	V. H. U. K. L. Y. Vii	2013	Study to compare a standard HIV regimen with dolutegravir/abacavir/lamivudine in women	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34	E3
207	EUCTR2013-000547-85-ES	S. Y. Fundació Lluita contra la	2013	STUDY TO ASSESS CHANGES IN BONE DENSITY OF THE SWITCH FROM PROTEASE INHIBITORS TO DOLUTEGRAVIR IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS WITH LOW BONE MINERAL DENSITY	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000547-85	A1
208	EUCTR2013-003197-27-FR	C. H. U. d. N. No	2015	Phase 2 multicentric open-label study of switch from abacavir/lamivudine fixed dose combination plus nevirapine to abacavir/lamivudine/dolutegravir in virologically suppressed HIV-1 infected adults - SWAD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003197-27	E6
209	EUCTR2013-003243-36-ES	V. I. H. S. d. E. I. H. d. B. Y. Unidad de	2013	Dolutegravir HIV-1 viral decay and pharmacokinetics in semen in ARV-naïve patients initiating Abacavir/Lamivudine plus Dolutegravir.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-	E5

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

					003243-36	
210	EUCTR2013-003527-11-ES	S. L. Y. ViiV Healthcare	2014	A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11	E5
211	EUCTR2013-003704-39-GB	A. T. Y. St Stephen's and I. D. Neat	2014	CV risk in HIV patients switching from a boosted PI to DTG	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003704-39	A1
212	EUCTR2014-002281-70-ES	Y. Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica	2014	Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naïve HIV-1 infected patients (<100 CD4+ T cells/?L) taking antiretroviral regimens based on dolutegravir or ritonavir-boosted darunavir (the AdvanZ-4 Trial).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70	E3
213	EUCTR2014-003710-84-GB	Y. Imperial College London	2014	The CNS Integrase Inhibitor Study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003710-84	A1
214	EUCTR2014-004331-39-ES	Y. Fundació Vall Hebron Institut de Recerca	2014	HIV Reservoir Dynamics After Switching To Dolutegravir in Patients on a PI/r Based Regimen. A Phase IV Open Randomized Trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004331-39	E6
215	EUCTR2014-004488-19-NL	Y. Radboud University Medical Center	2015	Pilot study to assess the pharmacokinetics, the efficacy and safety of the combination of atazanavir, dolutegravir and lamivudine in HIV-1 infected patients who experience side-effects, toxicities or resistance to other anti-HIV drugs.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19	E5
216	EUCTR2014-005147-40-ES	S. L. Y. ViiV Healthcare	2015	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1

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

				tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed.	search/search?query=eudr act_number:2014-005147-40	
217	EUCTR2014-005148-16-ES	S. L. Y. ViiV Healthcare	2015	Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudr act_number:2014-005148-16	A1
218	EUCTR2014-005454-19-NL	M. C. Y. Erasmus	2015	De Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudr act_number:2014-005454-19	A1
219	EUCTR2015-000251-24-ES	Y. Fundacio Privada Clinic per a la Recerca Biomedica	2015	Impact of extremely early antiretroviral therapy to reduce Vlr al REservoir and induce functional CURE of HIV-1 infection. A pilot comparative study.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudr act_number:2015-000251-24	E5
220	EUCTR2015-000274-35-ES	S. Y. Fundació Lluita contra la	2015	clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged virological suppression.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudr act_number:2015-000274-35	A1
221	EUCTR2015-000360-34-DE	Y. Technische Universitaet Muenchen Fakultae fuer Medizin	2015	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudr act_number:2015-000360-34	A1
222	EUCTR2015-000856-16-ES	S. Y. Fundació Lluita contra la	2015	Assesment of dolutegravir removed by hemodialysis in HIV-infected patients with end-stage renal disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudr act_number:2015-000856-16	E5

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

223	EUCTR2015-004418-95-ES	V. H. U. K. L. Y. Vii	2016	A study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients that have not been treated yet.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004418-95	E3
224	EUCTR2016-000459-28-BE	V. H. U. K. L. Y. Vii	2016	A study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV- 1-infected patients that have not been treated yet.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000459-28	E3
225	EUCTR2016-001646-25-ES	S. L. Y. ViiV Healthcare	2016	201584 or “FLAIR” is a study to compare two drugs (called Cabotegravir and Rilpivirine, as oral tablets followed by long-acting injections) to a single tablet regimen containing 3 HIV drugs (called Triumeq)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25	E3
226	ISRCTN91737921	P. F. Y. The	2014	ODYSSEY: Once daily Dolutegravir in Young people vS Standard thErapY	http://isrctn.com/ISRCTN91737921	E1
227	NCT00042289	A. National Institute of, Y. Infectious Diseases, H. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child and D. Human	2002	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00042289	E5
228	NCT00151541	Y. Allergan	2005	A Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of 5% Dapsone Topical Gel, (DTG) Twice Daily in Combination With Once Daily Vehicle Control, Adapalene Gel 0.1% or Benzoyl Peroxide Gel 4%	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00151541	E2
229	NCT00537966	N. University of Zurich	2007	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00537966	E5
230	NCT00555035	Y. GlaxoSmithKline	2007	GSK1349572 First Time in Human Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00555035	E1
231	NCT00631592	Y. GlaxoSmithKline	2008	GSK1349572 Repeat Dose Escalation and Relative Bioavailability Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00631592	E1

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

232	NCT00708110	V. H. Y. Vii, Shionogi and GlaxoSmithKline	2008	Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00708110	E6
233	NCT00726336	Y. GlaxoSmithKline	2008	GSK1349572 Drug Interaction With Tenofovir	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00726336	E1
234	NCT00774111	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2008	GSK1349572 Drug Interaction Study With Etravirine	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00774111	E1
235	NCT00774735	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2008	GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease Inhibitors	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00774735	E1
236	NCT00828763	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	GSK1349572 Mass Balance Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00828763	E1
237	NCT00858455	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	A Study to Evaluate the Effect of Antacid and Multivitamin and Mineral Tablet on the Study Drug GSK1349572	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00858455	E1
238	NCT00867152	V. H. Y. Vii and Shionogi	2009	GSK1349572 Drug Interaction With Etravirine and Either Darunavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00867152	E1
239	NCT00883935	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	GSK1349572 Drug Interaction Study With Atazanavir/Ritonavir and Atazanavir	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00883935	E1
240	NCT00942136	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00942136	E1
241	NCT00950859	V. H. Y. Vii and GlaxoSmithKline	2009	A Pilot Study Assessing the Integrase Inhibitor GSK1349572 in HIV-infected Persons With Virus Resistant to Raltegravir	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00950859	E5
242	NCT00996021	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2009	Study to Assess Cardiac Conduction of GSK1349572	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00996021	E1
243	NCT01068925	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2010	Drug Interaction Study Between GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01068925	E1
244	NCT01098513	Y. GlaxoSmithKline	2010	GSK1349572 Relative Bioavailability Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01098513	E1

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

245	NCT01098526	Y. GlaxoSmithKline and Shionogi	2010	GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01098526	E1
246	NCT01209065	V. H. Y. Vii and GlaxoSmithKline	2010	GSK1349572 Drug Interaction Study With Fosamprenavir/Ritonavir	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01209065	E1
247	NCT01214993	V. H. Y. Vii, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01214993	E1
248	NCT01227824	V. H. Y. Vii, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01227824	E3
249	NCT01231529	V. H. Y. Vii, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	GSK1349572 Hepatic Impairment Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01231529	E1
250	NCT01231542	V. H. Y. Vii, Shionogi and GlaxoSmithKline	2010	Phase 1, Open Label, Two Arm, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of Rifampin and Rifabutin on GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Male and Female Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01231542	E1
251	NCT01283100	V. H. Y. Vii and GlaxoSmithKline	2011	A Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK2248761 and GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01283100	E1
252	NCT01302847	A. National Institute of and Y. Infectious Diseases	2011	Safety of and Immune Response to Dolutegravir in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01302847	E5
253	NCT01328041	V. H. Y. Vii, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01328041	E5
254	NCT01332565	V. H. Y. Vii, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01332565	E1
255	NCT01353716	V. H. Y. Vii, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Dolutegravir Renal Impairment Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01353716	E5
256	NCT01366547	V. H. Y. Vii, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01366547	E1

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

				Combination Tablets		
257	NCT01382238	V. H. Y. Vii, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01382238	E1
258	NCT01404806	C. H. Y. University of North Carolina and GlaxoSmithKline	2011	GSK1349572 Exposure in Blood, Cervicovaginal Fluid, and Cervical and Vaginal Tissue in Healthy Female Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01404806	E1
259	NCT01425099	V. H. Y. Vii, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01425099	E1
260	NCT01449929	V. H. Y. Vii and GlaxoSmithKline	2011	Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naïve Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01449929	E3
261	NCT01459315	C. H. Y. University of North Carolina and GlaxoSmithKline	2011	GSK1349572 Exposure in Blood, Seminal Fluid, and Rectal Fluid and Tissue in Healthy Male Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01459315	E1
262	NCT01467518	V. H. Y. Vii, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01467518	E1
263	NCT01467531	V. H. Y. Vii and Shionogi	2011	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01467531	E1
264	NCT01498861	V. H. Y. Vii, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinylestradiol	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01498861	E1
265	NCT01499199	V. H. Y. Vii, Shionogi and GlaxoSmithKline	2011	A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naïve Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01499199	E5
266	NCT01536873	V. H. Y. Vii and GlaxoSmithKline	2012	Dolutegravir Expanded Access Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01536873	E5
267	NCT01563328	V. H. Y. Vii, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	A Study to Evaluate the Effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01563328	E1

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

				Adult Subjects (ING115697).		
268	NCT01568892	V. H. Y. Vii, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elvitegravir	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01568892	E6
269	NCT01622790	V. H. Y. Vii, Shionogi and GlaxoSmithKline	2012	Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01622790	E1
270	NCT01762995	V. H. Y. Vii and GlaxoSmithKline	2012	A Study to Evaluate the Effects of Calcium Carbonate and Ferrous Fumarate on Pharmacokinetics of Dolutegravir in Healthy Adult Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01762995	E1
271	NCT01827540	I. Y. Tobira Therapeutics and V. H. Vii	2013	Study of Dolutegravir (DTG) on PK of Cenicriviroc (CVC), and CVC on PK of DTG & on a Single Dose of Midazolam	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01827540	E1
272	NCT01896921	Y. University of Maryland	2013	Switch to Maraviroc + Integrase Inhibitor	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896921	E5
273	NCT01910402	V. H. Y. Vii and GlaxoSmithKline	2013	A Study to Determine Safety and Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Women (ARIA)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01910402	E3
274	NCT01966822	S. Y. Fundacio Lluita Contra la	2013	Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01966822	A1
275	NCT01967771	V. H. Y. Vii and GlaxoSmithKline	2013	Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01967771	E1
276	NCT02028819	D. N. University of Colorado	2014	Compassionate Use of Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02028819	E5
277	NCT02064374	V. H. Y. Vii and GlaxoSmithKline	2014	Effect of Dolutegravir on Metformin Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02064374	E1

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

278	NCT02067767	Y. Nantes University Hospital	2014	Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02067767	E6
279	NCT02069834	Y. Nantes University Hospital	2014	Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02069834	A1
280	NCT02075593	Y. GlaxoSmithKline	2014	ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02075593	E5
281	NCT02076386	V. H. Y. Vii and GlaxoSmithKline	2014	A Prospective, Non-interventional Study of the Use of Dolutegravir as Part of Combination Antiretroviral Therapy in Routine Daily Practice in Germany	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02076386	E5
282	NCT02082808	V. H. Y. Vii and GlaxoSmithKline	2014	Study to Evaluate the Drug Interaction Between Dolutegravir (DTG) and Daclatasvir (DCV) in Healthy Adult Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02082808	E1
283	NCT02098837	Y. St Stephens Aids Trust	2014	Cardiovascular Risk in HIV Patients Switching From a Boosted Protease Inhibitor (PI) to Dolutegravir (DTG)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02098837	A1
284	NCT02105987	V. H. Y. Vii, Ppd and GlaxoSmithKline	2014	A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02105987	E6
285	NCT02131025	V. H. Y. Vii, Ppd, GlaxoSmithKline, Ppd and GlaxoSmithKline	2014	A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02131025	E6
286	NCT02178592	V. H. Y. Vii, Ppd and GlaxoSmithKline	2014	Open-label Study of Dolutegravir (DTG) or Efavirenz (EFV) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Tuberculosis (TB) Co-infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02178592	A1
287	NCT02185300	V. H. Y. Vii and GlaxoSmithKline	2014	Bioavailability Study of a Dolutegravir Dispersible Tablet and Effect of Different Types of Water on the Dispersible Tablet in Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02185300	E1

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

288	NCT02211482	Y. The Huesped Foundation and V. H. Vii	2014	Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02211482	E5
289	NCT02211690	Y. Andrew Carr and V. H. A. P. L. Vii	2014	The Tolerability of, and Adherence to, Dolutegravir With Co-formulated Tenofovir-emtricitabine for HIV Non-occupational Post-exposure Prophylaxis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02211690	E1
290	NCT02218320	C. H. Y. University of North Carolina, S. Merck, amp and C. Dohme	2014	Comparison of Virologic and Immunologic Responses to Raltegravir and Dolutegravir in the Gastrointestinal Tract of HIV-Positive Adults	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02218320	E5
291	NCT02219217	Y. St Stephens Aids Trust and V. H. Vii	2014	SSAT061: PK of DTG and EVT/COBI in Healthy Volunteers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02219217	E1
292	NCT02227238	V. H. Y. Vii and GlaxoSmithKline	2014	Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02227238	A1
293	NCT02242799	Y. University of Liverpool, V. H. Vii, U. Makerere, V. H. Vii and U. Makerere	2014	Dolutegravir Interactions With Artemisinin-based Combination Therapies	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02242799	E1
294	NCT02245022	Y. University of Liverpool, V. H. Vii and U. Makerere	2014	Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: A Pilot Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02245022	A1
295	NCT02263326	Y. Babafemi Taiwo and V. H. Vii	2014	Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02263326	A1
296	NCT02284035	A. A. Y. Juan	2014	Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02284035	E6
297	NCT02285374	Y. St Stephens Aids Trust and V. H. Vii	2014	Efavirenz to Dolutegravir Switch in Patients With CNS Toxicity	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02285374	E6
298	NCT02319538	N. Sykehuset Telemark and H. Haukeland University	2014	Hashimoto - a Surgical Disease. Absolute Total Thyroidectomy Makes Antibodies Disappear and Ameliorates Symptoms	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02319538	E1
299	NCT02337322	A. A. Y. Juan	2015	Immune Recovery in Advanced , ARV-naïve, HIV-1-infected Individuals Taking Dolutegravir or Ritonavir-boosted Darunavir	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02337322	A3

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

300	NCT02342769	V. H. Y. Vii and GlaxoSmithKline	2015	Prospective Non-Interventional Observational Study of Use of TRIUMEQ and Corresponding Monitoring Measures in Clinical Practice in Germany	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02342769	E5
301	NCT02351908	Y. St Stephens Aids Trust, S. Merck, amp and C. Dohme	2015	Renal Integrase Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02351908	E3
302	NCT02370979	S. F. Y. University Hospital	2015	Impact of Starting a Dolutegravir-based Regimen on HIV-1 Proviral DNA Reservoir Of Treatment Naïve and Experienced Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02370979	E5
303	NCT02373930	V. H. Y. Vii, P. Janssen and GlaxoSmithKline	2015	Relative Oral Bioavailability Study of Different Fixed Dose Combinations of Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02373930	E1
304	NCT02384395	M. D. Y. Cynthia L Gay, V. H. Vii and I. National Cancer	2015	Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine FDC Initiated During Acute HIV Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02384395	E5
305	NCT02386098	Y. Bristol-Myers Squibb	2015	Strategy-confirming Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-experienced Adults	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02386098	A1
306	NCT02397694	Y. Gilead Sciences	2015	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02397694	E3
307	NCT02401828	Y. Erasmus Medical Center	2015	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02401828	A1
308	NCT02404805	D. Y. University of Colorado	2015	Drug Interaction Potential Between Dolutegravir and Simeprevir in HIV/HCV Seronegative Volunteers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02404805	E1
309	NCT02406196	A. C. T. G. Yes, A. National Institute of and D. Infectious	2015	Integrase and Maraviroc Intensification for Neurocognitive Dysfunction	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02406196	A1
310	NCT02422797	V. H. Y. Vii, Janssen/GlaxoSmithKline and GlaxoSmithKline	2015	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-2)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02422797	A1

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

311	NCT02429791	V. H. Y. Vii, G. Janssen and G. Janssen	2015	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-1)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02429791	A1
312	NCT02478632	V. H. Y. Vii and G. Janssen	2015	Bone Mineral Density in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Adult Subjects Switching From a Tenofovir Regimen to a Dolutegravir Plus Rilpivirine Regimen	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02478632	E5
313	NCT02486133	Y. Technische Universität München	2015	Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02486133	A1
314	NCT02487706	S. Y. Fundacio Lluita Contra la	2015	Assessment of Dolutegravir Removed by Hemodialysis in HIV-infected Patients With End-stage Renal Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02487706	E5
315	NCT02491242	Y. Asociacion para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas	2015	Dolutegravir-based Dual Therapies in HIV-infected Patients With Virological Suppression	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02491242	E5
316	NCT02499978	Y. Stanford University, L. L. C. Janssen Scientific Affairs and D. University of Colorado	2015	Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02499978	A1
317	NCT02500446	Y. University of Melbourne, A. The and V. H. Vii	2015	Dolutegravir Impact on Residual Replication	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500446	E6
318	NCT02509195	Y. St Stephens Aids Trust and V. H. Vii	2015	SSAT064: Pharmacokinetics of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in HIV Patients of 60 Years and Over	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02509195	E5
319	NCT02513147	Y. Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute, G. University Hospital and IrsiCaixa	2015	HIV Reservoir Dynamics After Switching to Dolutegravir in Patients on a PI and 2 NRTI Based Regimen	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02513147	E6
320	NCT02519777	A. National Institute of and Y. Infectious Diseases	2015	Integrase and Maraviroc Intensification for Neurocognitive Dysfunction (InMIND)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519777	A1

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

321	NCT02527096	H. French National Institute for, A. Medical Research-French National Agency for Research on, Y. Viral Hepatitis and V. H. Vii	2015	A Trial Evaluating Maintenance Therapy With Lamivudine (Epivir®) and Dolutegravir (Tivicay®) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected Patients Virologically Suppressed With Triple Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) (ANRS 167 Lamidol)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02527096	E5
322	NCT02539576	V. H. Y. Vii and GlaxoSmithKline	2015	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of Abacavir/ Dolutegravir/ Lamivudine Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Japanese Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02539576	E1
323	NCT02542852	Y. Castagna Antonella, S. Bristol-Myers and V. H. Vii	2015	A Study of a Nucleoside Sparing Regimen in HIV-1 Infected Patients With Detectable Viremia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02542852	E5
324	NCT02551523	Y. University of Zurich	2015	Early Simplified: A Trial to Compare the Efficacy of Standard of Care Combination Antiretroviral Therapy With a Simplified Dolutegravir Monotherapy in Patients With a Primary HIV-1 Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02551523	E3
325	NCT02557997	S. F. N. University Hospital	2015	Effects of Dolutegravir Based Regimen on HIV-1 Reservoir and Immune Activation	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02557997	E5
326	NCT02566707	Y. Radboud University	2015	Pharmacokinetics of Atazanavir /Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance Regimen	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02566707	E5
327	NCT02572947	Y. Calmy Alexandra	2015	A Pilot Study of MONotherapy of DOLutegravir in HIV-1 Virologically Suppressed Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02572947	E5
328	NCT02582684	A. C. T. G. Yes, A. National Institute of and D. Infectious	2015	Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02582684	E5
329	NCT02583048	A. National Institute of and Y. Infectious Diseases	2015	Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02583048	E6
330	NCT02596334	Y. Centre Hospitalier Régional d'Orléans	2015	Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of TiviCAY® Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02596334	A1

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

331	NCT02603120	Y. Gilead Sciences	2015	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	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02603120	A1
332	NCT02607930	Y. Gilead Sciences	2015	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02607930	E3
333	NCT02607956	Y. Gilead Sciences	2015	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02607956	E3
334	NCT02656511	S. F. Y. University of California, V. H. Vii and S. Gilead	2015	Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy During "Hyperacute" HIV Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02656511	E5
335	NCT02659761	Y. University College Dublin, H. Mater Misericordiae University and V. H. Vii	2016	Triumeq As an Integrase Single Tablet Regimen in People With HIV Who Inject Drugs	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659761	E5
336	NCT02715479	Y. Bristol-Myers Squibb	2016	A Study to Evaluate the Effect of BMS-955176 on Pharmacokinetics of Dolutegravir and the Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of BMS-955176	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02715479	E5
337	NCT02738931	V. H. Y. Vii and GlaxoSmithKline	2016	Relative Bio-availability Study of Dolutegravir and Lamivudine Fixed Dose Combinations	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02738931	E1
338	NCT02741557	V. H. Y. Vii and GlaxoSmithKline	2016	Bioequivalence Study of a Fixed-dose Combination (FDC) of Dolutegravir (DTG) and Rilpivirine (RPV)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02741557	E1
339	NCT02771249	Y. National Institutes of Health Clinical Center	2016	Impact of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid on the Steady State Pharmacokinetics of Dolutegravir and Darunavir Boosted With Cobicistat in Healthy Volunteers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02771249	E1
340	NCT02777229	H. French National Institute for, A. Medical Research-French National Agency for	2016	Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02777229	E3

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

		Research on, Y. Viral Hepatitis, D. Institut de Recherche pour le and D. Institut de Recherche pour le				
341	NCT02831673	V. H. Y. Vii, Ppd and GlaxoSmithKline	2016	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir Plus Lamivudine With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 1)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02831673	E3
342	NCT02831764	V. H. Y. Vii, Ppd and GlaxoSmithKline	2016	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 2)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02831764	E3
343	NCT02878642	C. N. University Hospital	2016	Adherence to Dolutegravir and Outcome	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02878642	E5
344	NCT02882230	Y. Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild	2016	Evaluation of Neurologic and Psychiatric Adverse Events of Several Antiretroviral Drugs in Real Life Setting	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02882230	E5
345	NCT02893488	V. H. Y. Vii	2016	Relative Bioavailability Study of a Fixed-dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Dispersible Tablet	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02893488	E1
346	NCT02924389	Y. Emory University, H. National Institutes of and H. National Institutes of	2016	Dolutegravir in Reservoirs	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02924389	E5
347	NCT02938520	V. H. Y. Vii, P. Janssen and GlaxoSmithKline	2016	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naïve Participants	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02938520	E3
348	NCT02961829	Y. Federal University of São Paulo, P. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São, T. Conselho Nacional de	2015	Multi Interventional Study Exploring HIV-1 Residual Replication: a Step Towards HIV-1 Eradication and Sterilizing Cure	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02961829	A1

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

		Desenvolvimento Científico e and V. H. Vii				
349	NCT02976259	Y. Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée - Fondation Internationale Léon M'Ba	2016	Kinetics of HIV-RNA Decay in Seminal Plasma of Men Treated by Dolutegravir at the Time of Primary HIV Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02976259	E5
350	NCT02987530	H. French National Institute for, A. Medical Research-French National Agency for Research on, Y. Viral Hepatitis and F. Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale	2016	National Multicenter Trial Evaluating Two Treatments in Patients With Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02987530	E3
351	RBR-3m6cny	V. H. U. S. N. Vii and R. J. B. GlaxoSmithKline - Rio de Janeiro	2016	Comparative efficacy and safety study of dolutegravir and lopinavir/ritonavir in second-line treatment	http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3m6cny/	A1

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-449 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 4-449 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Anhang 4-E1: Methodik der eingeschlossenen Studien - RCT

Nicht zutreffend

Anhang 4-E2: Methodik der eingeschlossenen Studien - RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-E3: Methodik der eingeschlossenen Studien - nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-E4: Methodik der eingeschlossenen Studien - weiteren Untersuchungen**Anhang 4-E4.1: Methodik der eingeschlossenen Studien - weiteren Untersuchungen - Anwendungsgebiet**

Tabelle 4-449 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMPAACT (P1093)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation IMPAACT (P1093)
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Hypothese: DTG wird generell gut toleriert und zeigt ein akzeptables Sicherheitsprofil, eine adäquate Pharmakokinetik und eine antivirale Aktivität bei Patienten im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 18 Jahre in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln als optimierte Basistherapie zur Behandlung der HIV-1-Infektion
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, offene, einarmige Phase I/II Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antiviralen Aktivität von Dolutegravir (GSK1349572) zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Patienten im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 18 Jahre in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln als optimierte Basistherapie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Mit dem 2. und 3. Amendment des Studienprotokolls wurden, neben anderen Korrekturen und Änderungen, einige Ein-/Ausschlusskriterien präzisiert und zusammengefasst. Mit dem 3. Amendment des Studienprotokolls wurde die Beschreibung der neuen Darreichungsform (Granulat) und alle zugehörigen Informationen bzgl. Dosierung ergänzt, sowie die Altersgrenze für Kohorte 5 von 6 auf 4 Wochen gesenkt. Mit dem 4. Amendment des Studienprotokolls wurde, neben anderen Korrekturen und Änderungen, die Beschreibung der neuen Darreichungsform (zerteilbare Tabletten) und alle zugehörigen Informationen bzgl. Dosierung ergänzt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Wesentliche Einschlusskriterien - mit antiretroviraler Therapie vorbehandelte, und INI-naive Patienten im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 18 Jahre zum Zeitpunkt des Studienbeginns, mit einer bestätigten HIV-1-Infektion und einer optimierten Basistherapie bestehend aus mindestens einer voll aktiven Substanz - HIV-1 RNA Viruslast > 1000 Kopien/mL bei Screening Wesentliche Ausschlusskriterien - Bekannte Resistenzen gegen einen Integrase-Inhibitor - Vorliegen einer aktiven AIDS-definierenden opportunistischen Infektion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation IMPAACT (P1093)
		- Bekannte spezifische Grad 3 und alle Grad 4 Toxizitäten bei Laborparametern - Vorliegen einer Pankreatitis - Lebertoxizität - Bekannte Exposition gegenüber einem Integrase-Inhibitor - Malignome mit Ausnahme von lokalen Plattenepithelkarzinomen oder Basalzellkarzinomen der Haut
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Studienzentren Kohorte IIA: 14 Studienzentren in Südafrika (1), Thailand (2) und USA (11)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Dossier relevante Kohorte IIA: - Dolutegravir in Form von Filmtabletten (10 mg, 25 mg, 50 mg pro Tablette) als Fixdosierung gemäß Gewichtsklassen - Die verabreichte Dosis ist abhängig vom aktuellen Körpergewicht und wird ggf. angepasst. Die Behandlungsdauer während der Studie beträgt 48 Wochen. Alle Patienten mit erfolgreichem Studienabschluss erhalten mindestens weitere 3 Jahre Dolutegravir im Rahmen eines Langzeit-Safety Follow-ups.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt - Toxizität bis Woche 24 Primäre pharmakokinetischer Endpunkt - Exposition (AUC 0-24) Sekundäre Endpunkte - Toxizität bis Woche 48 und darüberhinaus - HIV-1 RNA <400 Kopien/mL und <50 Kopien/mL im Plasma - Pharmakokinetik (C_{24h}, C₀, C_{min}, C_{max}, CL/F, V_z/F und t_{1/2}) Sekundäre Response Variablen: - Anzahl und prozentuale Änderung der CD4/8 Zellzahlen - Genotypische und phänotypische Messungen bzgl. Resistenzen zu Baseline und bei virologischem Versagen - Krankheitsverlauf gemessen anhand der Veränderung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation IMPAACT (P1093)
		der CDC Kategorie
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Mit dem 2. Amendment des Studienprotokolls wurde, neben anderen Korrekturen und Änderungen, die Definition von virologischem Rückfall erweitert und präzisiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Kalkulation der Fallzahl erfolgt für den primären Sicherheitsendpunkt. Die Anzahl der Patienten wurde auf 160 rekrutierte Patienten gesetzt um insgesamt mindestens 100 auswertbare Patienten (über alle Kohorten) zu erreichen die mit der ermittelten optimalen Dosis behandelt wurden. In Phase I der Studie werden n=10 Teilnehmer pro Kohorte benötigt um ein 95% Konfidenzintervall innerhalb von 60% bis 140% des Punktschätzers für das geometrische Mittel der geschätzten Clearance (CL/F) und des Verteilungsvolumens (Vd) von Dolutegravir mit einer Power von mindestens 78% zu erhalten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Auswertung für jede Alterskohorte verläuft in 2 Phasen: Phase I: Durchführung der ersten pharmakokinetischen Analyse, wenn vier Teilnehmer in einer Kohorte zur Dosisfindung in die Studie eingeschlossen wurden. Eine Dosisanpassung kann aufgrund der pharmakokinetischen Ergebnisse erfolgen. Weitere Analysen, auch zu Sicherheitsendpunkten, folgen wenn 10 Teilnehmer in einer Kohorte behandelt wurden. Auf Basis der Phase 1 Ergebnisse wird die optimale Dosis für die 2. Stufe jeder Alterskohorte festgelegt. Phase II: Die Behandlung der in Phase II eingeschlossenen Patienten erfolgt dann ohne weitere Dosisanpassung. Die Analysen zu Woche 24 und 48 umfassen dann sowohl Patienten der Phase I wie auch der Phase II die mit der optimalen Dosierung behandelt wurden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation IMPAACT (P1093)
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primären und sekundären Zielkriterien wurden im Rahmen einer deskriptiven Analyse ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die dossierrelevante Kohorte IIA liegen keine weiteren Analysen vor.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Nicht zutreffend
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 20 April 2011 Ende der Studie (Kohorte IIA): 14. Februar 2015 Ende der Studie: ca. Mai 2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Das Ende der Studie ist für Mai 2018 geplant
a: nach CONSORT 2010.		

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

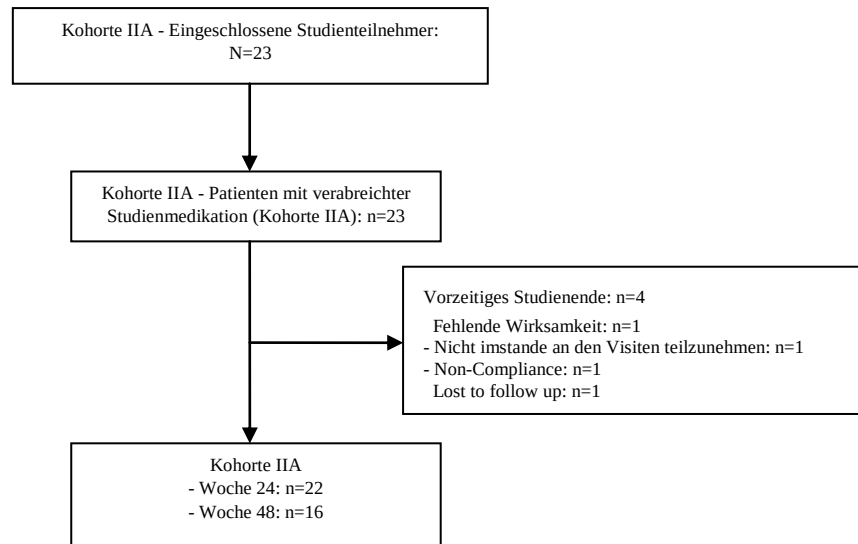


Abbildung 4-86: Flowchart Studie IMPAACT (P1093)

Anhang 4-E4.2: Methodik der eingeschlossenen Studien - weiteren Untersuchungen - Evidenztransfer

Als Basis für den Evidenztransfer werden hier die Angaben aus den entsprechenden Abschnitten von Modul 4 des Nutzendossiers für Dolutegravir bei Patienten ab ≥ 12 Jahren übernommen.

Tabelle 4-450 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING112276 (SPRING-1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING112276 (SPRING-1)
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Selektion einer einmal täglichen Dosierung von GSK1349572 im Rahmen einer Phase III-Studie basierend auf einem Vergleich der antiviralen Aktivität und Verträglichkeit nach Woche 16 anhand verschiedener oraler Dosierungen mit GSK1349572 bei HIV-1-infizierten, nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, teilverblindete (Verblindung nur bezogen auf die Dosis von Dolutegravir), parallel gruppierte Dosisfindungsstudie der Phase IIb; vierarmig (Efavirenz, Dolutegravir: 10, 25 und 50 mg); Backbone-Medikation (NRTIs) wird vom Prüfarzt ausgewählt; Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 stratifiziert nach Screening Plasma HIV-1 RNA ≤ 100.000 Kopien/ml oder > 100.000 Kopien/ml und Verwendung von ABC/3TC FDC oder TDF/FTC FDC Tabletten als initiale, duale Backbone NRTI; Studiendauer: 96 Wochen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Relevante Änderungen: Amendment 1 (27.03.2009): - Schriftliche Ergänzungen, um der GSK-Policy 408 gerecht zu werden - Löschen des vorherigen Abschnitts 6.4.6.2 - Neuformatierung der Einschlusskriterien, um die neuen Standards zu erfüllen Amendment 2 (18.06.2009):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING112276 (SPRING-1)
		• Aufhebung des Ausschlusses von gebärfähigen Frauen nach Verfügbarkeit von abschließenden embryonalen Toxizitätsdaten • Aufnahme von weiteren Toxizitätsdaten und Ausschlusskriterien sowie Toxizitäts-Management-Richtlinien • Korrektur geringfügiger Tippfehler und stilistische Änderungen Amendment 3 (14.08.2009): • Änderung des Minimum Eingangs-CD4+ Zellkriteriums zu ≥ 200 Zellen/mm³ Amendment 4 (31.08.2009): • Korrektur von Versäumnissen in Amendment 3 • Erlaubnis von Schwangerschaftsschnelltests am Tag 1 Amendment 5 (09.09.2010): • Hinzufügen der Krankheits-Progression bis zum Tod aufgrund eines nach CDC definierten Ereignisses • Entfernen des Wechsels zur gewählten Dosierung von open-label GSK1349572 nach 48 Wochen und Fortführen der verblindeten Dosierung von GSK1349572 bis zur Woche 96 • Hinzufügen der Urinanalyse und der Bestimmung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses im Urin jede zwölf Wochen nach Woche 48 • Ergänzung einer Richtlinie zu Nierenfunktionsstörungen und zu abnormalen Resultaten von Proteinwerten im Urin • Entfernung des Gebrauchs von NSAID-Medikamenten im chronischen Setting von der Liste verbotener Medikamente aufgrund von unterstützenden Sicherheitsdaten • Änderung des Sponsors zu ViiV Healthcare • Änderung des Unterzeichnenden auf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING112276 (SPRING-1)
		Seiten des Sponsors
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Haupteinschlusskriterien: • HIV-1-infizierte Erwachsene älter als 18 Jahre, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind • Plasma HIV-1 RNA ≥ 1000 Kopien/ml bei Screening • CD4+ Zellzahl ≥ 200 cells/mm³ oder größer als lokale Richtlinien vorgeben • ART-naiv ist definiert als ≤ 10 Tage an vorheriger Therapie mit einer antiretroviralen Substanz • Keine Evidenz zu genotypischen oder phänotypischen, viralen Resistenzen gegen irgendeine antiretrovirale Substanz, die darauf schließen lassen, dass primär übertragene Resistenzen im Screening Genotyp oder Phänotyp sowie in historischen Resistenz-Testergebnissen vorgelegen haben. Hauptausschlusskriterien: • Schwangere oder stillende Frauen • Jegliche Evidenz für eine CDC Erkrankung der Kategorie C, ausgenommen das kutane Kaposi Sarkom, welches keine systemische Therapie zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs benötigt • Vorherige Teilnahme an einer Studie mit einem experimentellem Medikament und/oder Impfung, bis 30 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation • Vorliegen einer andauernden oder klinisch relevanten Pankreatitis oder einer Hepatitis in den vorangegangenen 6 Monaten, eingeschlossen einer chronischen Hepatitis B Virus (HBV)-Infektion (HBsAG positiv) • Jegliche Verfassung, die die Absorption, Distribution, Metabolisierung oder Exkretion des Medikaments beeinträchtigt oder die den Patient an der Einnahme einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING112276 (SPRING-1)
		oralen Medikation hindert • Jede akute oder Grad 4 Auffälligkeit bei Laborergebnissen bei Screening • Frühere Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt und/oder Patienten mit aktiver Ulkuserkrankung • Patient mit geschätzter Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel <50 ml/min • Alanine amino transferase (ALT) ≥ 5 Mal der Obergrenze des Normbereichs; or ALT ≥ 3x der Obergrenze des Normbereichs und Bilirubin ≥ 1.5x der Obergrenze des Normbereichs (mit >35% direktes Bilirubin) • Lipase ≥ 3x der Obergrenze des Normbereichs • Hämoglobin <100 g/l (10 g/dl) • In der Vergangenheit oder Gegenwart bestehende Allergie oder Unverträglichkeit gegen das Studienmedikament, seine Bestandteile oder gegen Medikamente derselben Klasse; oder eine frühere Medikamenten- oder andere Allergie, die nach Meinung des verantwortlichen Arztes eine Teilnahme an der Studie kontraindiziert • Patienten unter der Behandlung mit Strahlentherapie oder zytotoxischen, chemotherapeutischen Substanzen bis zu 28 Tagen vor dem Screening; oder mit einem absehbaren Bedarf dieser Substanzen während der Studie • Patienten mit benötigter Behandlung mit Immunmodulatoren bis zu 28 Tage vor dem Screening; oder mit einer Verabreichung einer HIV-1-immuntherapeutischen Impfung bis zu 90 Tage vor dem Screening; oder einer Impfung bis zu 30 Tagen vor der Verabreichung der ersten Dosis des Prüfmedikaments • Behandlung mit Substanzen mit dokumentierter in-vitro Wirksamkeit gegen HIV-1 bis zu 28 Tagen vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING112276 (SPRING-1)
		Verabreichung der Studienmedikation • Patienten mit früheren Herzerkrankungen oder mit Familienangehörigen mit verlängertem QT-Syndrom • Patienten mit jeglichem, klinisch signifikantem Befunde bei dem Screening- oder Baseline-EKG • Patienten mit signifikantem Blutverlust über 500 ml bis zu 56 Tagen vor dem Screening-Besuch
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie (34 Zentren: 19 Europa (Spanien, Frankreich, Deutschland, Italien), 12 USA, 3 Russland); diagnostische Tests wurden im Zentrallabor (Quest Diagnostics, Valencia, CA, USA) und von Monogram Biosciences (San Francisco, CA, USA) durchgeführt; Sponsor: ViiV Healthcare, 980 Great West Road, Brentford, UK.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	• DTG 10 mg einmal täglich + ABC/3TC 600 mg/300 mg oder TDF/FTC 300 mg/200 mg • DTG 25 mg einmal täglich + ABC/3TC 600 mg/300 mg oder TDF/FTC 300 mg/200 mg • DTG 50 mg einmal täglich + ABC/3TC 600 mg/300 mg oder TDF/FTC 300 mg/200 mg • EFV 600 mg einmal täglich + ABC/3TC 600 mg/300 mg oder TDF/FTC 300 mg/200 mg
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Ziel: Anteil an Patienten mit HIV-1 RNA <50 Kopien/ml bis Woche 16 unter Verwendung TLOVR-Algorithmus. Die Dosisauswahl wurde primär anhand der antiviralen Aktivität und der Verträglichkeit in Verbindung mit immunologischen, sicherheitsbezogenen und pharmakokinetischen Untersuchungen getroffen. Sekundäre Ziele: • Abfall der HIV-1 RNA nach den ersten beiden Wochen der Therapie • Anteil an Patienten mit HIV-1 RNA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING112276 (SPRING-1)
		<400 und <50 Kopien/ml im Plasma, bestimmt anhand des TLOVR-Algorithmus • Absolute Zahlen und Änderung zur Ausgangslage zu HIV-1 RNA im Plasma • Pharmakokinetische Parameter von GSK1349572 im Plasma • Beziehung zwischen pharmakokinetischen Parametern von GSK1349572 im Plasma und HIV-1 RNA im Plasma, Anzahl von CD4+ Zellen und/oder Auftreten von unerwünschten Ereignissen • Krankheitsprogress (HIV-assoziierte Erkrankungen, AIDS, Tod) • Absolute Zahlen und Änderung zur Ausgangslage bei der Anzahl von CD4+ und CD8+ Zellen • Inzidenz der während der Behandlung auftauchenden genotypischen und phänotypischen Resistenzen gegenüber GSK1349572 oder anderen während der Studie verabreichten antiretroviralen Substanzen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde anhand des primären Endpunkts, d.h. des Anteils an Patienten mit HIV-1 RNA Wert <50 Kopien/ml, bestimmt. Eine Fallzahl von 50 Patienten pro Studienarm gewährleistet eine hohe Wahrscheinlichkeit (> 95%), dass eine Dosierung mit schlechter Wirksamkeit (mind. 10% schlechter als eine der anderen Dosierungen) ausgewählt wird.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Folgende Analysen wurden durchgeführt: • Woche 4: Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Dosierungen • Woche 16: primäre Analyse zur Auswahl der Dosierung für das weitere Phase III Programm

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING112276 (SPRING-1)
		- Woche 24: bestätigende Analyse zur Auswahl der Dosierung - Woche 48: weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsauswertungen - Woche 96: finale Auswertung Die Studie konnte laut Protokoll im Falle von z.B. Sicherheitsbedenken abgebrochen werden, dies war aber nicht der Fall.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung via GlaxoSmithKlines eigener validierter Software (RANDALL)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 stratifiziert nach Screening Plasma HIV-1 RNA ≤ 100.000 Kopien/ml oder > 100.000 Kopien/ml und Verwendung von ABC/3TC oder TDF/FTC als initiale Backbone NRTI.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung via GlaxoSmithKlines eigener validierter Software (RANDALL); Weitergabe der Zuteilungsnummer per Telefon an Studienzentrum; Geheimhaltung war gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Rekrutierung der Patienten lokal in den Studienzentren; Randomisierung/Zuteilung zentral
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war partiell verblindet, d.h. Patienten und Prüfarzte wussten zwar nicht die Dosierung von DTG, ihnen war aber bekannt, ob DTG oder EFV verabreicht wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfsubstanzen wurden oral (Tabletten) eingenommen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA <50 oder <400 Kopien/ml: Anzahl und Rate der Patienten pro Behandlungsgruppe gemäß dem TLOVR-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING112276 (SPRING-1)
		Algorithmus (s. Operationalisierung in Abschnitt 4.3. dieses Dossiers); grafische Darstellung durch Liniendiagramme Absolute Werte und Änderungen seit Baseline der HIV-1 RNA Werte (log₁₀ Kopien/ml) zu verschiedenen Studienzeitpunkten: Übersichtstabellen mit den gängigen statistischen Kennzahlen für stetige Variablen; grafische Darstellung (Boxplots, kumulative Verteilungskurven, individuelle Patientenverläufe) Absolute Werte und Änderungen seit Baseline der CD4+ und CD8+ Zellzahlen zu verschiedenen Studienzeitpunkten: Übersichtstabellen mit den gängigen statistischen Kennzahlen für stetige Variablen; grafische Darstellung (Boxplots, kumulative Verteilungskurven) Zeit bis zum virologischen Versagen/Ansprechen: Kaplan-Meier-Kurven für das virologische Versagen bzgl. der Schwellenwerte 50 bzw. 400 Kopien/ml; Kaplan-Meier-Kurven für das Ansprechen bzgl. des Schwellenwerts 50 Kopien/ml HIV-assoziierte Erkrankungen: Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten; Listing HIV-Progress (Entwicklung CDC Klasse C Erkrankung oder Tod): Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten; Listing
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori waren Analysen des primären Endpunkts für folgende Subgruppen geplant: • Baseline HIV-1 RNA ($\leq$ vs. $>$ 100.000 Kopien/ml) • Backbone ART (ABC/3TC, TDF/FTC, sonstige) • Baseline CD4+ Zellzahl ($<$ vs. $\geq$ 300) • Baseline CDC Kategorie (A, B oder C) • Ethnizität (Weiße, Nicht-Weiße) • Geschlecht • Bekannte HIV-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING112276 (SPRING-1)																				
		Risikofaktoren/Infektionsmodus Post hoc wurden für die Erstellung dieses Nutzendossiers die dargestellten Endpunkte für folgende Subgruppen analysiert: • Alter (< vs. ≥ 36 Jahre) • Geschlecht • Ethnizität (Weiße, Nicht-Weiße) • Baseline HIV-1 RNA (≤ vs. > 100.000 Kopien/ml)																				
Resultate																						
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																					
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle <table><tr><td></td><td>DTG 10mg</td><td>DTG 25mg</td><td>DTG 50mg</td><td>EFV 600mg</td></tr><tr><td>a)</td><td>53</td><td>52</td><td>51</td><td>52</td></tr><tr><td>b)</td><td>53</td><td>51</td><td>51</td><td>50</td></tr><tr><td>c) ITT-E/ Safety</td><td>53</td><td>51</td><td>51</td><td>50</td></tr></table>		DTG 10mg	DTG 25mg	DTG 50mg	EFV 600mg	a)	53	52	51	52	b)	53	51	51	50	c) ITT-E/ Safety	53	51	51	50
	DTG 10mg	DTG 25mg	DTG 50mg	EFV 600mg																		
a)	53	52	51	52																		
b)	53	51	51	50																		
c) ITT-E/ Safety	53	51	51	50																		
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle																				
14	Aufnahme / Rekrutierung																					
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Beginn: 09.07.2009 Ende: 15.09.2011 (Datenbankschluss für 96-Wochen-Analyse)																				
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zum Ende der 96-wöchigen randomisierten Phase und ging anschließend in die Follow-Up Phase über.																				
a: nach CONSORT 2010.																						

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

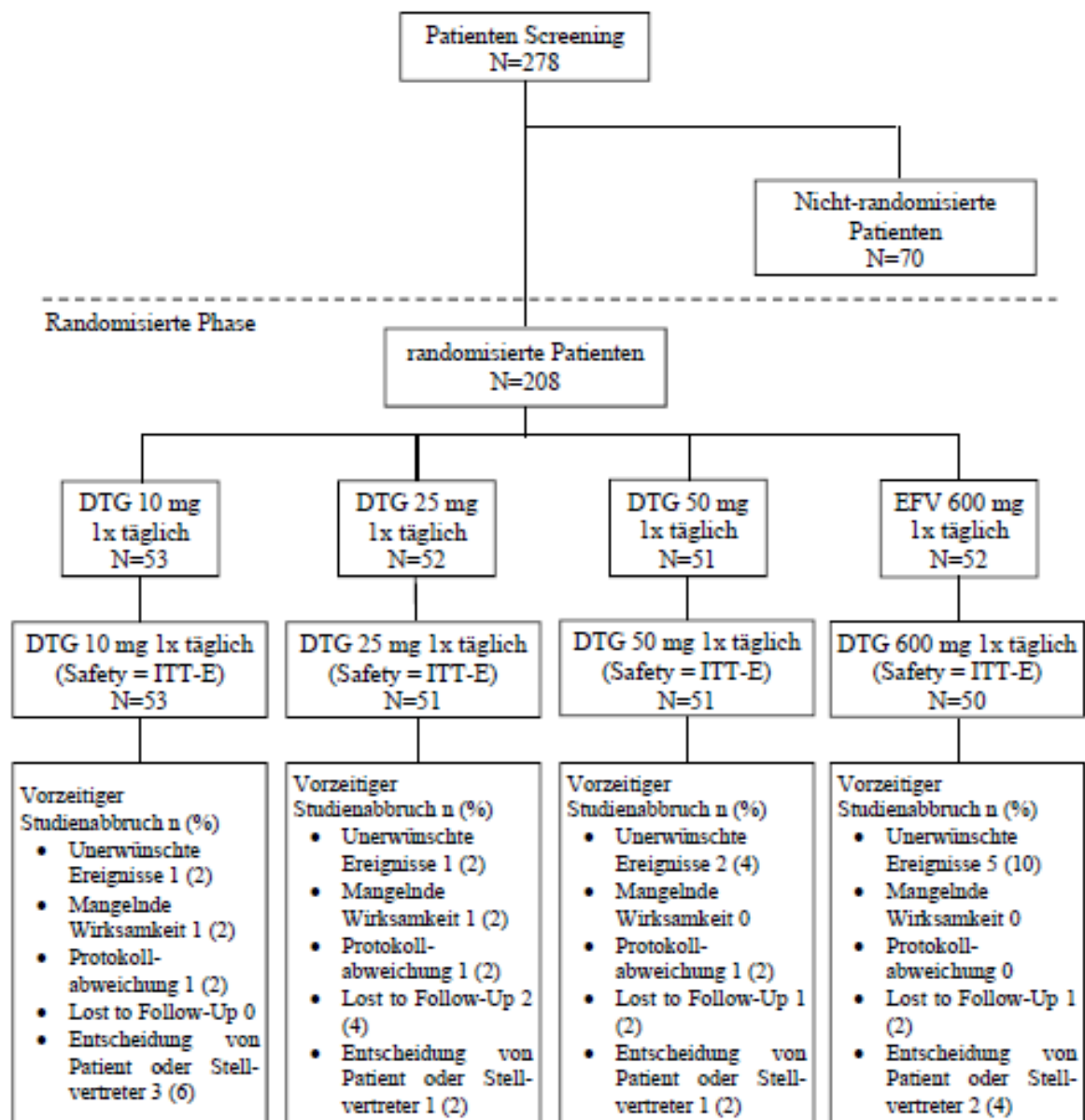


Abbildung 4-87: Flowchart der Phase IIb-Studie ING112276 (SPRING-1)

Tabelle 4-451 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING114467 (SINGLE)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING114467 (SINGLE)
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Untersuchung der antiviralen Wirksamkeit einer einmal täglichen Gabe von DTG + ABC/3TC über 48 Wochen im Vergleich zu TDF/FTC/EFV (Atripla) bei HIV-1-infizierten, nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten.
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, Nichtunterlegenheits-Studie der Phase III; Randomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Screening Plasma HIV-1 RNA $\leq$ 100.000 Kopien/ml oder $>$ 100.000 Kopien/ml und Screening CD4-Zellzahl $\leq$ oder $>$ 200 Zellen/mm ³ .
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Relevante Änderungen: Amendment 1 (29.10.2012): • Länderspezifische Änderung für UK Amendment 2 (14.01.2011): • Ergänzung von Standard hämatologischen und klinisch-chemischen Laboruntersuchungen beim Woche 2-Besuch verpflichtend für alle Patienten • Kleinere Klarstellungen und Korrekturen Amendment 3 (10.10.2011): • Änderung im Management von Patienten mit gemäß Protokoll definiertem, virologischen Versagen • Zusätzliche follow-up Untersuchungen wurden dem leberchemischen Stopp-Kriterien-Katalog hinzugefügt • Geplante exploratorische Knochen-Biomarker-Ergebnisse werden bis auf eine Ausnahme nicht an den Prüfarzt berichtet Amendment 4 (01.08.2012): • Hinzufügen einer open-label randomisierten Phase zu beiden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING114467 (SINGLE)
		Behandlungsarmen in den Wochen 96 bis 144, um Langzeit-Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu sammeln Amendment 5 (17.08.2012): Freigabe der Verwendung von beiden Formen von Atripla, der kommerziell verfügbaren und der beschichteten, für die open-label randomisierte Phase von Woche 96 bis 144
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Haupteinschlusskriterien: - HIV-1-infizierte, ART-naive Erwachsene älter als 18 Jahre - Plasma HIV-1 RNA ≥ 1000 Kopien/ml bei Screening - ART-naive (≤ 10 Tage an vorangegangener Therapie mit irgendeiner antiretroviralen Substanz nach der Diagnose der HIV-1-Infektion) - Negative HLA-B*5701-Allel-Beurteilung Hauptausschlusskriterien: - Schwangere oder stillende Frauen - Jegliche Evidenz für eine CDC Erkrankung der Kategorie C, ausgenommen das kutane Kaposi Sarkom, welches keine systemische Therapie benötigt oder ein früheres oder gegenwärtiges CD4+ Zell-Level von < 200 Zellen/mm³ aufweist - Jeder Schweregrad von Leberfunktionsstörungen - Vorliegen einer bösartigen Krebserkrankung oder zurückliegende, bösartige Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre, außer dem kutanen Kaposi Sarkom, dem Basalzellkarzinom oder dem resezierten, nicht-invasivem kutanen Plattenepithelkarzinom - Therapie mit einer HIV-1-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING114467 (SINGLE)
		immuntherapeutischen Vakzine innerhalb von 90 Tage vor Screening oder Behandlung mit Strahlentherapie, zytotoxischen, chemotherapeutischen Substanzen oder jeglichen Immunmodulatoren innerhalb von 28 Tagen vor Screening • Jegliche Evidenz für eine primäre, virale Resistenz im Screening-Ergebnis; oder, falls vorhanden, jegliches historisches Resistenz-Testergebnis • Jede bestätigte Grad 4 Labor-Abnormalität • Alanine amino transferase (ALT) ≥ 5 Mal der Obergrenze des Normbereichs • ALT ≥ 3x der Obergrenze des Normbereichs und Bilirubin ≥ 1.5x der Obergrenze des Normbereichs (mit $>35\%$ direktes Bilirubin)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie (136 Zentren: 71 Europa (Belgien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Rumänien, Spanien, Großbritannien), 51 USA, 10 Kanada, 4 Australien); diagnostische Tests wurden im Zentrallabor (Quest Diagnostics, Van Nuys, CA, USA) und von Monogram Biosciences (San Francisco, CA, USA) durchgeführt; Sponsor: ViiV Healthcare, 980 Great West Road, Brentford, UK.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	DTG-Arm: • Einmal täglich: 1 DTG 50 mg Tablette • Einmal täglich: 1 ABC/3TC 600/300 mg Tablette • Einmal täglich auf leeren Magen: 1 Atripla Placebo-Tablette Atripla-Arm: • Einmal täglich: 1 DTG Placebo-Tablette • Einmal täglich: 1 ABC/3TC Placebo-Tablette • Einmal täglich auf leeren Magen: 1 Atripla [EFV/TDF/FTC]

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING114467 (SINGLE)
		(600/200/300 mg)] Tablette
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Ziel: Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml im Plasma zu Woche 48 Sekundäre Ziele: • Zeit bis zum viralen Ansprechen (< 50 Kopien/ml) • Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml im Plasma zu Woche 96 • Änderung der CD4+ Zellzahl zu Woche 48 gegenüber Baseline • Rate der Patienten mit HIV-1 RNA ≥ 1000 Kopien/ml zwischen Woche 16 und vor Woche 24 bzw. ≥ 200 Kopien/ml zu Woche 24 • Lebensqualität: Symptom Distress Module (SDM) Änderung des Symptom Bother Count zu Woche 4 gegenüber Baseline • Absolute Werte und Änderungen gegenüber Baseline der HIV-1 RNA im Plasma im Verlauf • Absolute Werte und Änderungen gegenüber Baseline der CD4+ und CD8+ Zellzahl im Verlauf • Inzidenz der HIV-Progression (HIV-assoziierte Erkrankungen, AIDS, Tod) • Verträglichkeit/Sicherheit • Virologie (Resistenzen) • Lebensqualität (EQ-5D, Symptom Distress Module)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Annahme einer Erfolgsrate (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) von 75% unter DTG und TDF/FTC/EFV werden 394 Patienten pro Studienarm geplant, um bei einer Nicht-Unterlegenheitsschwelle von 10% bei einem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING114467 (SINGLE)
		einseitigen 2,5% Signifikanzniveau eine Power von 90% zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Folgende Analysen wurden durchgeführt: • Woche 48 • Woche 96 • ggf. weitere Analysen nach Woche 96 aufgrund zulassungsrelevanter Fragestellungen Die Studie konnte laut Protokoll im Falle von z.B. Sicherheitsbedenken abgebrochen werden, dies war aber nicht der Fall.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung via GlaxoSmithKlines eigner validierter Software (RANDALL)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Screening Plasma HIV-1 RNA $\leq$ 100.000 Kopien/ml oder $>$ 100.000 Kopien/ml und Screening CD4-Zellzahl $\leq$ oder $>$ 200 Zellen/mm ³ .
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung via GlaxoSmithKlines eigner validierter Software (RANDALL); Weitergabe der Zuteilungsnummer per Telefon an Studienzentrum; Geheimhaltung war gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Rekrutierung der Patienten lokal in den Studienzentren; Randomisierung/Zuteilung zentral
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bis Woche 96: doppelblinde, double-dummy Studiendurchführung. Von Woche 96 bis 144: offene Studiendurchführung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfsubstanzen wurden oral (Tabletten) eingenommen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA $<$50 oder $<$400 Kopien/ml:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING114467 (SINGLE)
		Anzahl und Rate der Patienten pro Behandlungsgruppe gemäß dem MSDF-Algorithmus (s. Operationalisierung in Abschnitt 4.3. dieses Dossiers); adjustierte und nicht-adjustierte Differenzen in den Behandlungsarmen; adjustiert: stratifizierte Analyse (nach Baseline HIV-1 RNA und CD4+ Zellzahl) nach Cochran-Mantel-Haenszel; der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gilt, wenn das 95% Konfidenzintervall der adjustierten Behandlungsdifferenz (DTG minus Atripla) oberhalb von -10% liegt. Zeit bis zum viralen Ansprechen: Kaplan-Meier-Kurven und generalisierter Wilcoxon Test für den Zeitpunkt des erstmaligen Erreichens der Viruslast < 50 Kopien/ml Absolute Werte und Änderungen seit Baseline der CD4+ und CD8+ Zellzahlen sowie das Verhältnis von CD4+ zu CD8+ zu Woche 48 und 96: Übersichtstabellen mit den gängigen statistischen Kennzahlen für stetige Variablen; gemischte Modelle für Messwiederholungen als Hauptauswertung sowie weitere Ansätze für fehlende Werte (Multiple Imputation, LOCF, Missing=Baseline); grafische Darstellung (kumulative Verteilungskurven) Zeit bis zum virologischen Versagen: Virologisches Versagen definiert als HIV-1 RNA ≥ 1000 Kopien/ml zwischen Woche 16 und vor Woche 24, ≥ 200 Kopien/ml ab Woche 24. Kaplan-Meier-Kurven (gesamt und stratifiziert nach Baseline HIV-1 RNA); Angabe der medianen Zeit und dem Odds Ratio nach Pike. Absolute Werte und Änderungen seit Baseline der HIV-1 RNA Werte ($\log_{10}$ Kopien/ml) im Studienverlauf: Übersichtstabellen mit den gängigen statistischen Kennzahlen für stetige Variablen; grafische Darstellung (individuelle Patientenverläufe) HIV-assoziierte Erkrankungen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING114467 (SINGLE)
		Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten; Listing HIV-Progress (Entwicklung CDC Klasse C Erkrankung oder Tod): Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten; Listing Verträglichkeit/Sicherheit: Anzahl und Rate der unerwünschten Ereignisse nach MedDRA kodiert Virologie: Inzidenz genotypischer und phänotypischer Resistenzen: Anzahl und Raten; Listing Lebensqualität (EQ-5D und SDM): Anzahl und Rate der jeweiligen Einzelitems bzw. Analyse der Summscores zu den verschiedenen Studienzeitpunkten; Kovarianzanalyse für die Änderungen gegenüber Baseline (adjustierte Mittelwertdifferenzen); adjustiert nach: Alter, Geschlecht, Ethnizität, Baseline HIV-1 RNA, Baseline CD4+ Zellzahl und Baseline-Wert des jeweiligen Scores
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori waren Analysen des primären Endpunkts für folgende Subgruppen geplant: • Baseline HIV-1 RNA (u.a. $\leq$ vs. $>$ 100.000 Kopien/ml) • Baseline CD4+ Zellzahl (u.a. $<$ vs. $\geq$ 200) • Baseline CDC Kategorie (A, B oder C) • Ethnizität (u.a. Weiße, Nicht-Weiße) • Geschlecht • Alter • Land • Bekannte HIV-Risikofaktoren/Infektionsmodus Post hoc wurden für die Erstellung dieses Nutzendossiers die dargestellten Endpunkte für folgende Subgruppen analysiert: • Alter ($<$ vs. $\geq$ 36 Jahre) • Geschlecht • Ethnizität (Weiße, Nicht-Weiße) • Baseline HIV-1 RNA ($\leq$ vs. $>$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING114467 (SINGLE)												
		100.000 Kopien/ml)												
Resultate														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)													
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle <table border="1"> <tr> <td></td><td>DTG+ABC/3TC 50 mg qd</td><td>TDF/FTC/EFV (Atripla) 600 mg qd</td></tr> <tr> <td>a)</td><td>422</td><td>422</td></tr> <tr> <td>b)</td><td>414 (ITT-E/Safety)</td><td>419 (ITT-E/Safety)</td></tr> <tr> <td>c)</td><td>414 (ITT-E/Safety)</td><td>419 (ITT-E/Safety)</td></tr> </table>		DTG+ABC/3TC 50 mg qd	TDF/FTC/EFV (Atripla) 600 mg qd	a)	422	422	b)	414 (ITT-E/Safety)	419 (ITT-E/Safety)	c)	414 (ITT-E/Safety)	419 (ITT-E/Safety)
	DTG+ABC/3TC 50 mg qd	TDF/FTC/EFV (Atripla) 600 mg qd												
a)	422	422												
b)	414 (ITT-E/Safety)	419 (ITT-E/Safety)												
c)	414 (ITT-E/Safety)	419 (ITT-E/Safety)												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle												
14	Aufnahme / Rekrutierung													
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Beginn: 01.02.2011 Ende: 12.04.2013 (letzter Patientenbesuch für Wochen 96)												
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zum Ende der 96-wöchigen randomisierten Phase und ging anschließend in die Follow-Up Phase über.												
a: nach CONSORT 2010.														

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

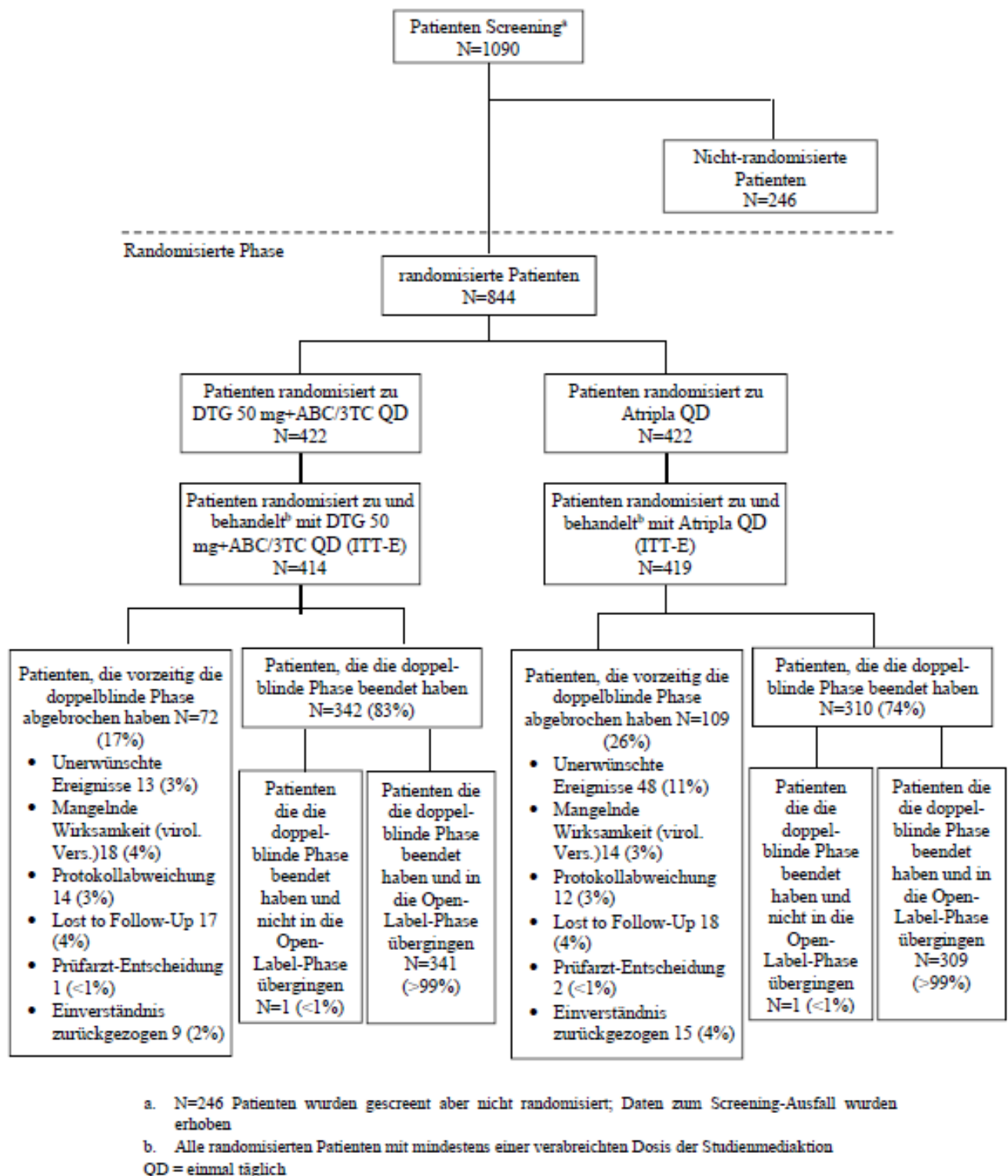


Abbildung 4-88: Flowchart der Phase III-Studie ING114467 (SINGLE)

Tabelle 4-452 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING111762 (SAILING)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING111762 (SAILING)
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Untersuchung der antiviralen Wirksamkeit einer einmal täglichen Gabe von DTG (50 mg) über 48 Wochen im Vergleich zu Raltegravir (400 mg BID) beides in Kombination mit einem Backbone-Therapieregime, bestehend aus ein bis zwei voll-aktiven Substanzen bei HIV-1-infizierten, Integrase-Inhibitor-naiven, antiretroviral vorbehandelten Patienten.
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, Nichtunterlegenheits-Studie der Phase III. Randomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach: • Screening Plasma HIV-1 RNA $\leq$ 50.000 Kopien/ml oder $>$ 50.000 Kopien/ml • Verabreichung von Darunavir/Ritonavir ohne primäre PI-Resistenz • Anzahl an aktiven Substanzen im vom Prüfarzt ausgewählten Backbone-Therapieregime: 2 versus $<$ 2.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Relevante Änderungen: Amendment 1 (22.10.2010): • Länderspezifische Änderung für UK Amendment 2 (14.01.2011): • Hinzufügen eines Besuchs in Woche 2 für alle Patienten und Verweis auf ein Independent Data Monitoring Committee (IDMC), welches regelmäßig gezielte Sicherheits-Informationen überwacht • Hinzufügen von Text, um den Gebrauch von Entecavir zur Behandlung von Hepatitis B in angebrachten klinischen Situationen zu erlauben • Kleinere Klarstellungen und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING111762 (SAILING)
		Korrekturen Amendment 3 (15.04.2011): • Länderspezifische Änderung für Südafrika Amendment 4 (29.08.2011): • Erlaubnis des Gebrauchs von historischen Resistenz-Testergebnissen bei Patienten, die seit mindestens einem Monat keine ART mehr bekommen haben, um die Eignung festzustellen • Hinzufügen von Text für das Hautausschlag-Management und für Studienabbrüche basierend auf dem neuen Wortlaut zum Hautausschlag-Management • Textänderung zu Nierenfunktionsstörungen • Hinzufügen von Syphilis-Screening, Drogenmissbrauch-Screening (inklusive Alkoholmissbrauch) und Serum-Acetaminophen-Tests für follow-up Leber-Ereignis-Untersuchungen • Hinzufügen einer möglichen group-sequential-Analyse bei Woche 24 • Klarstellung bezüglich des MSDF-Algorithmus • Änderung des Zeitpunkts zur Hepatitis B und C Serologie-Sammlung zum Zeitpunkt des Screenings anstatt am Tag 1 • Erlaubnis der Verabreichung von Fosamprenavir zusammen mit dem Prüfpräparat • Unbekannter Einfluss auf die Wirksamkeit, wenn Multivitamin-/Eisen-Nahrungsergänzungsmittel mit anderen Medikamenten eingenommen werden, die die DTG-Exposition verringern könnten • Hinzufügen von Ausnahmen zur Kinder-Pugh-Klassifikation für die Antikoagulationstherapie und die Verwendung von Atazanavir bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING111762 (SAILING)
		Versagen der Background-Therapie • Überarbeitete Sektion bezüglich der Publikation von Studienergebnissen Amendment 5 (09.09.2011): • Dieses Amendment wurde durchgeführt, um einen Formatierungsfehler bei den Einschlusskriterien zu korrigieren (Einschlusskriterium 4 wurde fälschlicherweise in Einschlusskriterium 4 und 5 unterteilt als Amendment 4 publiziert wurde) • Kleinere Klarstellungen wurden auch in den Appendix eingebaut (Sektion 11.6.5) Amendment 6 (22.03.2012): • Überarbeitung der Information zu verbotener Medikation (Rifabutin, Pioglitazone, Troglitazone, Modafinil gelöscht; Rifapentine hinzugefügt; Text überarbeitet bei Glucocorticoiden und Immunomodulatoren) • Erlaubnis einer Änderung der Background-Therapie nach Woche 48 falls nötig für das Verträglichkeits-/Toxizitäts-Management • Erlaubnis der Verwendung von Telbivudin für die Behandlung von Hepatitis B • Hinzufügen einer Anleitung für die eCRF-Sammlung von verpassten Besuchen und für das Berichten von Patienten als „lost to follow-up“ • Erlaubnis der Verwendung von Tablettenhaltern für bis zu 7 Tagen • Klarstellung darüber wann erneute pharmakokinetische Proben bei Woche 24 und 48 gesammelt werden sollen • Mitteilung, dass eine gruppensequentielle Analyse nicht länger für die Studie vorgesehen ist • Hinzufügen von Details zu dem medizinischen Monitor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING111762 (SAILING)
		- Kleinere Klarstellung bezüglich der Medikamenten-Formulierung und Korrektur eines Schreibfehlers Amendment 7 (09.10.2012): - Länderspezifische Änderung für Südafrika Amendment 8 (21.02.2013): - Erlauben einer zweimal täglichen Dosis von 50 mg DTG für Patienten, die Efavirenz, Tiplranavir/Ritonavir, Rifampin oder Rifapentine erhalten - Überarbeitete Sektion zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln - Rifampin und Rifapentine wurden ebenfalls von der Liste verbotener Medikamente gestrichen - Überarbeitung des Abkürzungsverzeichnisses und der Referenzen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Haupteinschlusskriterien: - HIV-1-infizierte, ART-erfahrene Erwachsene älter als 18 Jahre. - Dokumentierte HIV-1-Infektion mit HIV-1 RNA > 400 Kopien/ml bei Screening und mindestens einer konsekutiven HIV-1 RNA > 400 Kopien/ml innerhalb von vier Monaten vor Screening (es sei denn die Screening HIV-1 RNA ist > 1000 Kopien/ml, sodass keine weitere Plasma HIV-1 RNA-Untersuchung notwendig ist). (Falls keine weitere HIV-1 RNA-Untersuchung vier Monate vor Screening verfügbar ist, muss eine zweite HIV-1 RNA-Untersuchung während der Screening-Phase durchgeführt werden, die als Bestätigung dient.) - Dokumentierte Resistenz (durch Screening Resistenz-Test) gegen zwei oder mehr unterschiedliche Klassen von antiretroviralen Substanzen. Für den Fall, dass die Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING111762 (SAILING)
		Resistenz-Ergebnisse eine vollwirksame Substanz liefern aber keine Zwei-Klassen-Resistenz, dann können auch historische Resistenz-Ergebnisse für die Patienten verwendet werden, die seit mindestens einem Monat keine ART mehr erhalten. • INI-naiv wurde definiert als keine vorherige Exposition mit irgendeinem INI (z.B. RAL, Elvitegravir oder DTG). Hauptausschlusskriterien: • Das Screening Resistenz-Ergebnis ergibt, dass keine vollwirksame antivirale Substanz für die Zusammenstellung der Backbone-Therapie zur Verfügung steht; • Resistenz-Test ergab keine Ergebnisse (genotypisch/ Phänotypisch/Tropismus) für das Patienten-Virus bei Screening; • Schwangere oder stillende Frauen; • Jegliche Evidenz für eine CDC Erkrankung der Kategorie C, ausgenommen das kutane Kaposi Sarkom, welches keine systemische Therapie benötigt oder ein früheres oder gegenwärtiges CD4+ Zell-Level von <200 Zellen/mm³ aufweist; • Mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörung bestimmt nach der Child-Pough-Klassifikation (siehe Appendix 1 des Studienprotokolls); • Kürzliches Vorliegen (≤3 Monate) einer oberen gastrointestinalen Blutung, ausgenommen anale oder rektale Blutungen; • Vorliegen einer bösartigen Krebserkrankung oder zurückliegende, bösartige Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre, außer dem kutanen Kaposi Sarkom, dem Basalzellkarzinom oder dem resezierten, nicht-invasivem kutanen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING111762 (SAILING)
		Plattenepithelkarzinom; andere bösartige Krebserkrankungen bedürfen der Übereinkunft von Prüfer und studienmedizinischem Monitor; • Therapie mit einer HIV-1-immuntherapeutischen Vakzine innerhalb von 90 Tage vor Screening oder Behandlung mit Strahlentherapie, zytotoxischen, chemotherapeutischen Substanzen oder jeglichen Immunmodulatoren innerhalb von 28 Tagen vor Screening; • Jegliche Verabreichung einer Substanz mit dokumentierter in vitro-Wirksamkeit gegen HIV-1 (ausgenommen von Entecavir) innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats; • Jede Grad 4 Auffälligkeit bei Laborergebnissen; • Alanine Aminotransferase (ALT) > 5 Mal der Obergrenze des Normbereichs; • ALT $\geq 3x$ der Obergrenze des Normbereichs und Bilirubin $\geq 1.5x$ der Obergrenze des Normbereichs (mit >35% direktes Bilirubin).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie (156 Zentren: 46 Europa (Belgien, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Italien, Niederlande, Spanien, Rumänien, Großbritannien), 68 Nordamerika (USA, Kanada, Mexiko), 42 sonstige (Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Russland, Südafrika, Taiwan)); diagnostische Tests wurden im Zentrallabor (Quest Diagnostics, Valencia, CA, USA) und von Monogram Biosciences (San Francisco, CA, USA) durchgeführt; Sponsor: ViiV Healthcare, 980 Great West Road, Brentford, UK.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Behandlungsarm A: • Vormittags-Dosierung: 1 x RAL-Placebo Tablette • Abend-Dosierung: 1 x RAL-Placebo Tablette

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING111762 (SAILING)
		- Einmal täglich: 1 x DTG 50 mg Tablette Behandlungsarm B: - Vormittag-Dosierung: 1 x RAL 400 mg Tablette - Abend-Dosierung: 1 x RAL 400 mg Tablette - Einmal täglich: 1 x DTG 50 mg Placebo Tablette
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Ziel: Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml im Plasma zu Woche 48 Sekundäre Ziele: - Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA < 50 oder < 400 Kopien/ml im Plasma zu Woche 24 - Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA < 400 Kopien/ml im Plasma zu Woche 48 - Absolute Werte und Änderungen gegenüber Baseline der CD4+ und CD8+ Zellzahl im Verlauf - Inzidenz der HIV-Progression (HIV-assoziierte Erkrankungen, AIDS, Tod) - Verträglichkeit/Sicherheit - Virologie (Resistenzen) - Lebensqualität (EQ-5D) - Anzahl der verfügbaren wirksamen Substanzen (bzgl. Resistenztestung) zu Woche 48 (oder Woche 24) gegenüber Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen an den Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Annahme einer Erfolgsrate (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) von 65% unter RAL und 60-65% unter DTG wird der Einschluss von 333 Patienten pro Studienarm geplant, um bei einer Nicht-Unterlegenheitsschwelle von

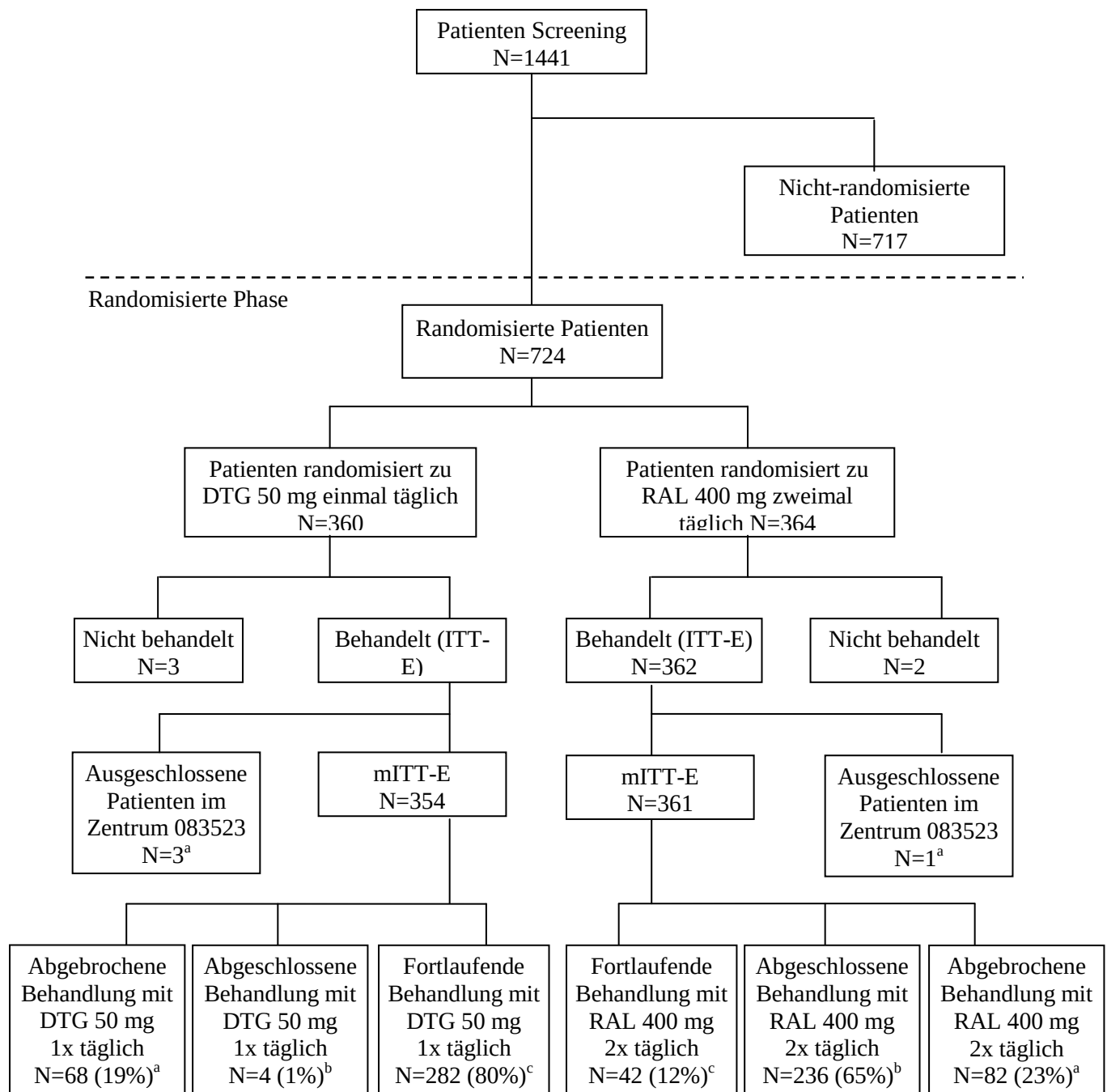
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING111762 (SAILING)
		12% bei einem einseitigen 2,5% Signifikanzniveau eine Power von 90% zu erreichen. Eine ursprünglich geplante gruppensequentielle Analyse sah den Einschluss von 344 Patienten pro Studienarm vor, diese Analyse wurde aber durch das Amendment 6 des Studienprotokolls verworfen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Folgende Analysen wurden durchgeführt: • Woche 24 • Woche 48 • ggf. weitere Analysen nach Woche 48 aufgrund zulassungsrelevanter Fragestellungen Die Studie konnte laut Protokoll im Falle von z.B. Sicherheitsbedenken abgebrochen werden, dies war aber nicht der Fall.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung via GlaxoSmithKlines eigner validierter Software (RANDALL)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach: • Screening Plasma HIV-1 RNA $\leq$ 50.000 Kopien/ml oder $>$ 50.000 Kopien/ml • Verabreichung von Darunavir/Ritonavir ohne primäre PI-Resistenz • Anzahl an aktiven Substanzen im vom Prüfarzt ausgewählten Backbone-Therapieregime: 2 versus $<$ 2.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung via GlaxoSmithKlines eigner validierter Software (RANDALL); Weitergabe der Zuteilungsnummer per Telefon an Studienzentrum; Geheimhaltung war gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Rekrutierung der Patienten lokal in den Studienzentren; Randomisierung/Zuteilung zentral

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING111762 (SAILING)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblinde Studiendurchführung während der randomisierten Phase bis Woche 48. Verblindung wurde nach Woche 48 für die Open-Label-Phase aufgehoben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfsubstanzen wurden oral (Tabletten) eingenommen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA <50 oder <400 Kopien/ml: Anzahl und Rate der Patienten pro Behandlungsgruppe gemäß dem MSDF-Algorithmus (s. Operationalisierung in Abschnitt 4.3. dieses Dossiers); adjustierte und nicht-adjustierte Differenzen in den Behandlungsarmen; adjustiert: stratifizierte Analyse (nach Baseline HIV-1 RNA, Darunavir als Backbone ART, Baseline PSS_f bzgl. der Backbone ART) nach Cochran-Mantel-Haenszel; der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gilt, wenn das 95% Konfidenzintervall der adjustierten Behandlungsdifferenz (DTG minus RAL) oberhalb von -12% liegt. Absolute Werte und Änderungen seit Baseline der CD4+ und CD8+ Zellzahlen sowie das Verhältnis von CD4+ zu CD8+ zu Woche 48 und 96: Übersichtstabellen mit den gängigen statistischen Kennzahlen für stetige Variablen für CD4+; grafische Darstellung (kumulative Verteilungskurven); Listing für CD8+ und dem Verhältnis von CD4+ und CD8+ HIV-assoziierte Erkrankungen: Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten; Listing HIV-Progress (Entwicklung CDC Klasse C Erkrankung oder Tod): Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten; Listing Verträglichkeit/Sicherheit: Anzahl und Rate der unerwünschten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING111762 (SAILING)
		Ereignisse nach MedDRA kodiert Virologie: Inzidenz genotypischer und phänotypischer Resistenzen: Anzahl und Raten; Listing Lebensqualität (EQ-5D): Anzahl und Rate der jeweiligen Einzelitems bzw. Analyse des Summscores zu den verschiedenen Studienzeitpunkten; Kovarianzanalyse für die Änderungen gegenüber Baseline (adjustierte Mittelwertdifferenzen); adjustiert nach: Alter, Geschlecht, Ethnizität, Baseline HIV-1 RNA, Darunavir als Backbone ART, Baseline PSS_f bzgl. der Backbone ART und Baseline-Wert des Scores
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori waren Analysen des primären Endpunkts für folgende Subgruppen geplant: • Baseline HIV-1 RNA (u.a. $\leq$ vs. $>$ 50.000 Kopien/ml) • Baseline CD4+ Zellzahl (u.a. $<$ vs. $\geq$ Median) • Baseline CDC Kategorie (A, B oder C) • Ethnizität (u.a. Weiße, Nicht-Weiße) • Geschlecht • Alter • Region • Bekannte HIV-Risikofaktoren/Infektionsmodus • Weitere Subgruppen siehe statistischer Analyseplan (Abschnitt 8.3) Post hoc wurden für die Erstellung dieses Nutzendossiers die dargestellten Endpunkte für folgende Subgruppen analysiert: • Alter ($<$ vs. $\geq$ 36 Jahre) • Geschlecht • Ethnizität (Weiße, Nicht-Weiße) • Baseline HIV-1 RNA ($\leq$ vs. $>$ 100.000 Kopien/ml)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ING111762 (SAILING)												
	Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)													
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle <table border="1"> <tr> <td></td><td>DTG 50 mg QD</td><td>RAL 400 mg BID</td></tr> <tr> <td>a)</td><td>360</td><td>364</td></tr> <tr> <td>b) ITT-E / Safety</td><td>357</td><td>362</td></tr> <tr> <td>c) mITT-E</td><td>354</td><td>361</td></tr> </table> Ein Zentrum wurde wegen GCP-Verstößen geschlossen und die bis dato randomisierten Patienten (DTG: 3 Pat., RAL: 1 Pat.) für die Analyse ausgeschlossen (mITT-E Kollektiv)		DTG 50 mg QD	RAL 400 mg BID	a)	360	364	b) ITT-E / Safety	357	362	c) mITT-E	354	361
	DTG 50 mg QD	RAL 400 mg BID												
a)	360	364												
b) ITT-E / Safety	357	362												
c) mITT-E	354	361												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle												
14	Aufnahme / Rekrutierung													
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Beginn: 26.10.2010 Ende: 04.02.2013 (letzter Patientenbesuch für Wochen 48)												
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zum Ende der 48-wöchigen randomisierten Phase und ging anschließend in die Follow-Up Phase über.												
a: nach CONSORT 2010.														

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



- Ein Zentrum wurde wegen GCP-Verstößen geschlossen und die bis dato randomisierten Patienten (DTG: 3 Patienten, RAL: 1 Patient) für die Analyse ausgeschlossen (mITT-E Kollektiv)
- 13 Patienten, die DTG erhalten haben, brachen die Studie während der open-label-Phase ab und 3 Patienten, die RAL erhalten haben, brachen die Studie während dem RAL Bridging ab
- Definition der Patienten, die die Studie abgeschlossen haben: 1) Beenden der Studie nach der randomisierten Phase und keine Teilnahme an der Open-Label-Phase 2) Beenden der randomisierten Phase und Teilnahme und Beenden der Open-Label-Phase
- Schließt Patienten mit ein, die an der DTG Open-Label-Phase teilnehmen oder RAL als Überbrückung erhalten

Abbildung 4-89: Flowchart der Phase III-Studie ING111762 (SAILING)

Tabelle 4-453 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OSTEODOLU (NCT01966822)

Die in der Publikation für diese Studie angegebene NCT Nummer (NCT02577042) verweist fälschlicherweise auf eine andere Studie des Sponsors.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation OSTEODOLU (NCT01966822)
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Entwicklung der Knochendichte nach einem Therapiewechsel von Ritonavir geboostertem Protease-Inhibitor (PI) zu Dolutegravir (DTG) bei HIV-infizierten Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose. Weiteres Ziel ist die Erhebung der antiretroviralen Wirksamkeit und Sicherheit nach Therapiewechsel.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, parallele, offene Studie, mit zwei Behandlungsarmen und einem Zuteilungsverhältnis von 1:1. Bei den supprimierten Patienten mit einer stabilen Therapie aus einem Ritonavir geboostertem Protease-Inhibitor (PI) plus Abacavir/Lamivudin wird die Therapie entweder geändert zu Dolutegravir (DTG), oder die bisherige Therapie wird beibehalten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Informationen über relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn liegen nicht vor.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Wesentliche Einschlusskriterien HIV-infizierte erwachsene Patienten mit - Osteopenie oder Osteoporose - stabiler antiretroviraler Therapie mit Abacavir/Lamivudin plus Ritonavir geboostertem Protease-Inhibitor (PI) von mindestens 6 Monaten Dauer - konstanten HIV-1 RNA Plasmaspiegel unter der Nachweisgrenze (<50 Kopien/mL) in den letzten mindestens 12 Monaten - lumbalem (L2-L4) und/oder femoralem T-score ≤ -1, gemessen mit Dual-Röntgen-Absorptiometrie innerhalb der letzten 6 Monate Wesentliche Ausschlusskriterien - Vermutete oder bekannte Resistenzen gegen einen Integrase-Inhibitor oder NRTI - Anderweitige Gründe für die Osteoporose (ausgenommen Vitamin D Mangel) - Therapie mit Biphosphonaten innerhalb der letzten 6 Monate - Vortherapie mit Integrase-Inhibitoren (INI)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation OSTEODOLU (NCT01966822)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie Fundacio Lluita Contra la SIDA Studienzentren 3 Lehrkrankenhäuser in Spanien (Barcelona, Madrid)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Dolutegravir (DTG)-Arm: - Dolutegravir (50 mg) einmal täglich plus Abacavir/Lamivudin einmal täglich Protease-Inhibitor (PI)-Arm: - Ritonavir geboosterter Protease-Inhibitor (PI) plus Abacavir/Lamivudin einmal täglich. Die Behandlungsdauer beträgt 48 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt - Prozentuale Veränderung der Knochendichte, gemessen mit Dual-Röntgen-Absorptiometrie, in der lumbalen Wirbelsäule (L1-L4) und dem Oberschenkel (Oberschenkelhals, Trochanter und gesamten Oberschenkelknochen) von Baseline zu Woche 48. Sekundäre Endpunkte Parameter der Knochenresorption und -bildung - alkalische Phosphatase der Knochen in Woche 48 - Osteokalzin in Woche 48 - N-terminales Telopeptid in Woche 48 Sekundäre antiretrovirale Endpunkte - Anteil der viral supprimierten Patienten (virologisches Versagen definiert als >50 Kopien/mL bei zwei Bestimmungen innerhalb eines Monats) - Anzahl der CD4 T-Lymphozyten / - Anzahl der CD8 T-Lymphozyten Sicherheits-Endpunkte - Unerwünschte Ereignisse - Laborparameter
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Informationen über relevante Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn liegen nicht vor.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl basiert auf der Annahme symmetrisch und normal verteilten BMD Parametern, und stützt sich auf die Ergebnisse aus Curran et al. Die Power einen Unterschied in der Veränderung der Knochendichte zwischen den Behandlungsgruppen zu entdecken lag bei über 80%, unter Verwendung einer Standardabweichung von 0,02.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation OSTEODOLU (NCT01966822)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Informationen über Zwischenanalysen liegen nicht vor.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Detaillierte Informationen über die Durchführung der Randomisierung liegen nicht vor.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Detaillierte Informationen über die Durchführung der Randomisierung liegen nicht vor.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Detaillierte Informationen über die Durchführung der Randomisierung liegen nicht vor.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Detaillierte Informationen über die Durchführung der Randomisierung liegen nicht vor.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die prozentuale Veränderungen des primären Parameters von Baseline zu Woche 48 wurde der Median mit dem Interquartilsabstand berechnet. Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen wurde mit dem Mann-Whitney-Test durchgeführt. Die Veränderungen der sekundären Parameter, zur Knochenresorption und -bildung, von Baseline zu Woche 48 wurden analog ausgewertet. Für die Veränderungen im Zeitverlauf wurde der Wilcoxon-Rangsummen Test verwendet, der Chi-Quadrat Test und Fisher's Exact Test wurden für den Vergleich von diskreten Parametern eingesetzt. Statistische Signifikanz wurde als $p < 0,05$ definiert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation OSTEODOLU (NCT01966822)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es liegen keine weiteren Analysen vor.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) DTG-Arm: n=37 PI-Arm: n=36 b) DTG-Arm: n=37 PI-Arm: n=36 c) DTG-Arm: n=37 PI-Arm: n=36
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ein Patient (2,7%) aus dem DTG Behandlungsarm (Entscheidung des Patienten) und drei Patienten (8,3%) aus dem PI Behandlungsarm (zwei wegen Lost to Follow up, einer wegen unerwünschtem Ereignis) haben die Studie vorzeitig abgebrochen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: Januar 2014 Ende der Studie: Oktober 2015 (Zeitpunkt der letzten Datenerhebung für den primären Endpunkt)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

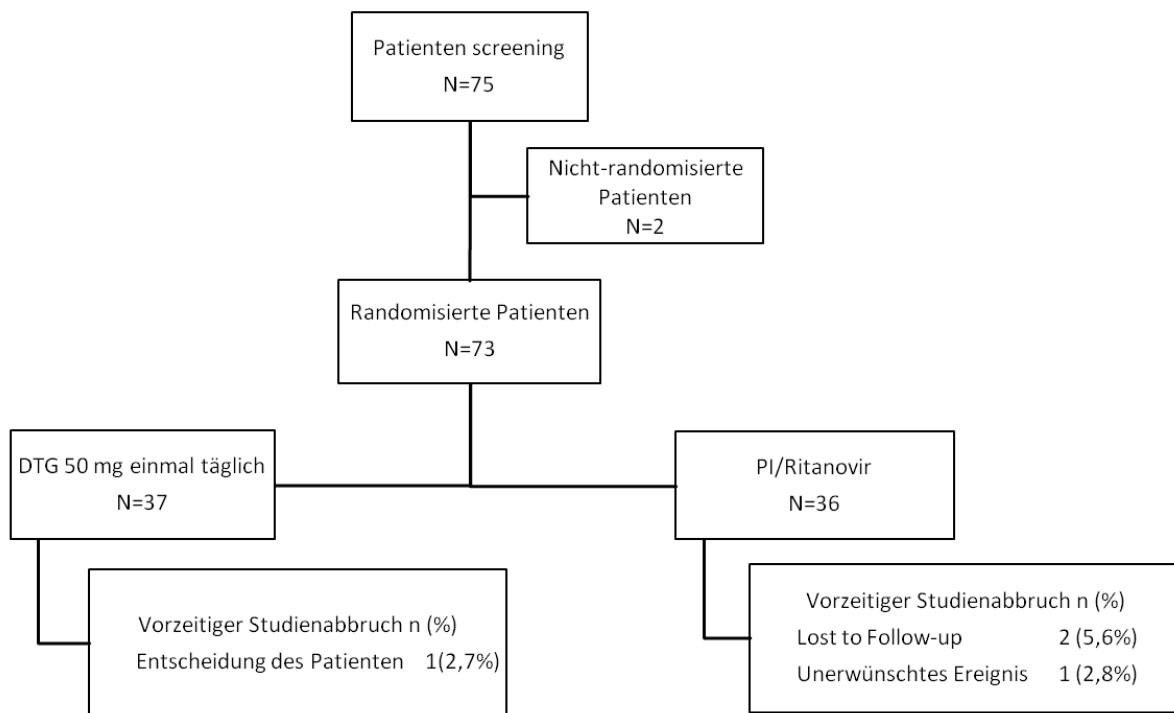


Abbildung 4-90: Flowchart der Studie OSTEODOLU (NCT01966822)

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. Quellspezifische 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.

Anhang 4-F1: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten - RCT

Nicht zutreffend

Anhang 4-F2: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten - RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-F3: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten - nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-F4: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten - weiteren Untersuchungen

Anhang 4-F4.1: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten - weiteren Untersuchungen - Anwendungsgebiet

Tabelle 4-454 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMPAACT (P1093)

Studie: IMPAACT (P1093)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu IMPAACT (P1093): A Phase I/II, Multi-Center, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Antiviral Activity of GSK1349572, a Novel Integrase Inhibitor, in Combination Regimens in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents: Results of Cohort I Week 48/Cohort IIA Week 24 Analyses	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antiviralen Aktivität von Dolutegravir (GSK1349572) zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Patienten im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 18 Jahre in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln als optimierte Basistherapie

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

Da es sich bei der IMPAACT (P1093) um eine einarmige Studie handelt, gib es keine Gruppen, zwischen denen eine zeitliche Parallelität hätte bestehen können.

2.

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben 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 ☒ nein

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

Nicht zutreffend

Da es sich bei der IMPAACT (P1093) um eine einarmige Studie handelt, gib es keine Gruppen, deren Vergleichbarkeit hätte berücksichtigt werden müssen oder bei denen prognostisch relevanten Faktoren hätten berücksichtigt werden können.

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der IMPAACT (P1093) um eine nicht randomisierte Studie handelt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

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:

Nicht zutreffend, da es sich bei der IMPAACT (P1093) um eine nicht randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

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:

Nicht zutreffend, da es sich bei der IMPAACT (P1093) um eine nicht randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: CD4-Zellzahl**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

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:

Nicht zutreffend, da es sich bei der IMPAACT (P1093) um eine nicht randomisierte Studie handelt.

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

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:

Nicht zutreffend, da es sich bei der IMPAACT (P1093) um eine nicht randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse Schweregrad 3-4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

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:

Nicht zutreffend, da es sich bei der IMPAACT (P1093) um eine nicht randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

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:

Nicht zutreffend, da es sich bei der IMPAACT (P1093) um eine nicht randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

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:

Nicht zutreffend, da es sich bei der IMPAACT (P1093) um eine nicht randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

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:

Nicht zutreffend, da es sich bei IMPAACT (P1093) um eine nicht randomisierte Studie handelt.

Anhang 4-F4.2: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten - weiteren Untersuchungen - Evidenztransfer

Als Basis für den Evidenztransfer werden hier die Angaben aus den entsprechenden Abschnitten von Modul 4 des Nutzendossiers für Dolutegravir bei Patienten ab ≥ 12 Jahren übernommen.

Tabelle 4-455 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING112276 (SPRING-1)

Studie: ING112276 (SPRING-1)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu ING112276 (SPRING-1): A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bezüglich des Vergleichs Dolutegravir 50 mg versus Efavirenz war die Studie nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bezüglich des Vergleichs Dolutegravir 50 mg versus Efavirenz war die Studie nicht verblindet.

4. 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:

Prinzipiell besteht für den hier interessierenden Vergleich Dolutegravir 50 mg versus Efavirenz ein erhöhtes Verzerrungspotential für diese diesbezüglich offene (unverblindete) Studie. Das Ausmaß dieses Verzerrungspotentials ist schwer einzuschätzen und wird für einzelne Endpunkte auch unterschiedlich sein. Da jedoch nur die Kategorien „niedrig“ und „hoch“ zur Auswahl vorgegeben sind, wurde die Einschätzung mit „hoch“ getroffen. Für einzelne Endpunkte hat dies hingegen keine Auswirkungen, da wegen des Auswertungsalgorithmus und der Bestimmungsmethode ein zusätzliches Verzerrungspotential wieder ausgeschlossen werden kann (siehe dazu zu den endpunktspezifischen Aspekten).

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt:**

- Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 bzw. 96
- Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48 bzw. 96
- Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48 bzw. 96

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten werden im Labor bestimmt und die Erheber der Endpunkte sind damit bezüglich der konkreten Behandlung verblindet.

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 ☐ neinAngaben 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:

Durch die konkrete Operationalisierung dieser Wirksamkeits-Endpunkte, insbesondere durch die strikte Einhaltung des ITT-Prinzips und die Verblindung des Endpunkt-Erhebers wird für die genannten Endpunkte kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Endpunkt:

- Mortalität zu Woche 48 bzw. 96

1. Verblindung der Endpunkterheber☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Prinzipiell ist der Behandler in dieser Studie unverblindet, auch wenn man davon ausgehen kann, dass der Großteil an Todesfällen primär nicht vom Studienpersonal gemeldet wird, sondern von anderen Ärzten oder Verwandten des Studienpatienten, die bezüglich der Studienmedikation als verblindet einzustufen sind.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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:

Durch die weiter oben bereits kurz ausgeführte Tatsache, in welcher geringer Häufigkeit überhaupt Todesfälle direkt und primär von (unverblindeten) Studienpersonal gemeldet wird (praktisch Überwiegend von Krankenhäusern, Haus- oder Notärzten oder Verwandten – die wiederum bezüglich der Studienbehandlung als „blind“ einzustufen sind), durch die strikte Einhaltung des ITT-Prinzips und durch die Art und Schwere des Endpunktes selbst wird für die Mortalität kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Endpunkte:

- Unerwünschte Ereignisse zu Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse zu Woche 96
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) zu Woche 48
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) zu Woche 96
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 96
- Gastrointestinale Störungen zu Woche 48
- Gastrointestinale Störungen zu Woche 96
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen zu Woche 48
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen zu Woche 96
- Hautausschlag zu Woche 48
- Hautausschlag zu Woche 96
- Hepatobiliäre Störungen zu Woche 48
- Hepatobiliäre Störungen zu Woche 96
- Renale Störungen zu Woche 48
- Renale Störungen zu Woche 96
- Torsade de Pointes zu Woche 48
- Torsade de Pointes zu Woche 96
- ZNS Störungen zu Woche 48
- ZNS Störungen zu Woche 96
- Psychiatrische Störungen zu Woche 48
- Psychiatrische Störungen zu Woche 96
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes zu Woche 48
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes zu Woche 96
- Kardiovaskuläre Störungen zu Woche 48
- Kardiovaskuläre Störungen zu Woche 96
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu Woche 48
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu Woche 96
- Neoplasmen zu Woche 48
- Neoplasmen zu Woche 96

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

In einer offenen Studie ist die Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit nicht verblindet (nicht für den Patienten und nicht für den Behandler)

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:

Trotz strikter Einhaltung des ITT-Prinzips müssen diese Endpunkte wegen der fehlenden Verblindung der Endpunkt-Erheber als mit einem erhöhten Verzerrungspotential behaftet eingestuft werden.

Tabelle 4-456 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING114467 (SINGLE)

Studie: ING114467 (SINGLE)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu ING114467 (SINGLE): A Phase III, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir-lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects; Week 144 report	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

2.

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

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine vollständig und doppelt verblindete Studie, bei der durch die Gabe von jeweils entsprechenden Placebo-Tabletten sowohl die Gabe der eigentlichen Studienmedikation als auch die Gabe der zusätzlichen 2 NRTI (Backbone-Therapie) für den Patienten verblindet ist.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine vollständig und doppelt verblindete Studie, bei der durch die Gabe von jeweils entsprechenden Placebo-Tabletten sowohl die Gabe der eigentlichen Studienmedikation als auch die Gabe der zusätzlichen 2 NRTI (Backbone-Therapie) für den Behandler/Beurteiler verblindet ist.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfüllt höchste Ansprüche bezüglich der verdeckten Zuordnung der Behandlung, der Aufrechterhaltung der verdeckten Zuordnung und der im gesamten Studienverlauf gewährleisteten vollständigen Verblindung von allen an der Studie beteiligten Personen, vorrangig Patient und Behandler/Beurteiler. Von daher gibt es keinen Anlass, ein erhöhtes Verzerrungspotential zu postulieren, weshalb die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential eingestuft wird.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt:**

- Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 bzw. 96
- Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48 bzw. 96
- Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48 bzw. 96

1. Verblindung der Endpunkterheber☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Jedweder Endpunkterheber ist bei dieser doppelblinden Studie die Zuordnung zur Behandlung betreffend für diese Endpunkte vollständig verblindet.

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 ☐ neinAngaben 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:

Durch die konkrete Operationalisierung dieser Wirksamkeits-Endpunkte, insbesondere durch die strikte Einhaltung des ITT-Prinzips und die Verblindung der Patienten, Behandler und Endpunkt-Erheber wird für die genannten Endpunkte kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Endpunkt:

- Mortalität zu Woche 48 bzw. 96

1. Verblindung der Endpunkterheber☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Jedweder Endpunkterheber ist bei dieser Studie für den Endpunkt Mortalität die Zuordnung zur Behandlung betreffend vollständig verblindet.

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

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben 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 liegen keinerlei Aspekte vor, die für den Endpunkt Mortalität ein erhöhtes Verzerrungspotential erkennen lassen könnten. Deshalb wird hier ein niedriges Verzerrungspotential eingeschätzt.

Endpunkt:

- Alle Endpunkte zu Lebensqualität (EQ-5D Utility Score und EQ-5D Thermometer Score, SDM: Symptom Bother Score, Symptom Count) jeweils bis Woche 48 bzw. 96

1. Verblindung der Endpunkterheber☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

In einer doppelblinden Studie ist die Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit vollkommen verblindet (für den Patienten und für den Behandler).

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

Es können nur die Patienten ausgewertet werden, die bezüglich der verwendeten Lebensqualitäts-Instrumente Daten vorliegen haben. Diese Analyse-Population erfüllt nicht vollständig das ITT-Prinzip, da es Patienten ohne Angaben zur Lebensqualität gibt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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:

Durch die fehlende Einhaltung des ITT-Prinzips wird für die genannten Endpunkte der Lebensqualität ein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Endpunkte:

- Unerwünschte Ereignisse zu Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse zu Woche 96
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) zu Woche 48
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) zu Woche 96
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 96
- Gastrointestinale Störungen zu Woche 48
- Gastrointestinale Störungen zu Woche 96
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen zu Woche 48
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen zu Woche 96
- Hautausschlag zu Woche 48
- Hautausschlag zu Woche 96
- Hepatobiliäre Störungen zu Woche 48
- Hepatobiliäre Störungen zu Woche 96
- Renale Störungen zu Woche 48
- Renale Störungen zu Woche 96
- Torsade de Pointes zu Woche 48
- Torsade de Pointes zu Woche 96
- ZNS Störungen zu Woche 48
- ZNS Störungen zu Woche 96
- Psychiatrische Störungen zu Woche 48
- Psychiatrische Störungen zu Woche 96
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes zu Woche 48
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes zu Woche 96
- Kardiovaskuläre Störungen zu Woche 48
- Kardiovaskuläre Störungen zu Woche 96
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu Woche 48
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu Woche 96
- Neoplasmen zu Woche 48
- Neoplasmen zu Woche 96

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

In einer doppelblinden Studie ist die Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit vollkommen verblindet (für den Patienten und für den Behandler).

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:

Durch die strikte Einhaltung des ITT-Prinzips und die Verblindung der Endpunkt-Erheber wird für die genannten Endpunkte kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Tabelle 4-457 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING111762 (SAILING)

Studie: ING111762 (SAILING)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu ING111762 (SAILING): A Phase III Randomized, Double-blind Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 50 mg Once Daily Versus Raltegravir 400 mg Twice Daily, Both Administered with an Investigatorselected Background Regimen Over 48 Weeks in HIV-1 Infected, Integrase Inhibitor-Naïve, Antiretroviral Therapy-Experienced Adults - Week 48 Results	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

2.

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

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine vollständig und doppelt verblindete Studie, bei der durch die Gabe von jeweils entsprechenden Placebo-Tabletten die Gabe der eigentlichen Studienmedikation für den Patienten verblindet ist.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine vollständig und doppelt verblindete Studie, bei der durch die Gabe von jeweils entsprechenden Placebo-Tabletten die Gabe der eigentlichen Studienmedikation für den Behandler/Beurteiler verblindet ist.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfüllt höchste Ansprüche bezüglich der verdeckten Zuordnung der Behandlung, der Aufrechterhaltung der verdeckten Zuordnung und der im gesamten Studienverlauf gewährleisteten vollständigen Verblindung von allen an der Studie beteiligten Personen, vorrangig Patient und Behandler/Beurteiler. Von daher gibt es keinen Anlass, ein erhöhtes Verzerrungspotential zu postulieren, weshalb die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential eingestuft wird.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt:**

- Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48
- Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48
- Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48

1. Verblindung der Endpunkterheber☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Jedweder Endpunkterheber ist bei dieser doppelblinden Studie die Zuordnung zur Behandlung betreffend für diese Endpunkte vollständig verblindet.

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 ☐ neinAngaben 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:

Durch die konkrete Operationalisierung dieser Wirksamkeits-Endpunkte, insbesondere durch die strikte Einhaltung des ITT-Prinzips und die Verblindung der Patienten, Behandler und Endpunkt-Erheber wird für die genannten Endpunkte kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Endpunkt:

- Mortalität zu Woche 48

1. Verblindung der Endpunkterheber☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Jedweder Endpunkterheber ist bei dieser Studie für den Endpunkt Mortalität die Zuordnung zur Behandlung betreffend vollständig verblindet.

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

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben 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 liegen keinerlei Aspekte vor, die für den Endpunkt Mortalität ein erhöhtes Verzerrungspotential erkennen lassen könnten. Deshalb wird hierfür ein niedriges Verzerrungspotential eingeschätzt.

Endpunkt:

- Alle Endpunkte zu Lebensqualität (EQ-5D Utility Score und EQ-5D Thermometer Score) jeweils bis Woche 48

1. Verblindung der Endpunkterheber☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

In einer doppelblinden Studie ist auch die Beurteilung der Lebensqualität vollkommen verblindet (für den Patienten und für den Behandler).

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

Es können nur die Patienten ausgewertet werden, die bezüglich der verwendeten Lebensqualitäts-Instrumente Daten vorliegen haben. Diese Analyse-Population erfüllt nicht vollständig das ITT-Prinzip, da es Patienten ohne Angaben zur Lebensqualität gibt.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben 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:

Durch die fehlende Einhaltung des ITT-Prinzips wird für die genannten Endpunkte der Lebensqualität ein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Endpunkte:

- Unerwünschte Ereignisse zu Woche 48
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) zu Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 48
- Gastrointestinale Störungen zu Woche 48
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen zu Woche 48
- Hautausschlag zu Woche 48
- Hepatobiliäre Störungen zu Woche 48
- Renale Störungen zu Woche 48
- Torsade de Pointes zu Woche 48
- ZNS Störungen zu Woche 48
- Psychiatrische Störungen zu Woche 48
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes zu Woche 48
- Kardiovaskuläre Störungen zu Woche 48
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu Woche 48
- Neoplasmen zu Woche 48

1. Verblindung der Endpunkterheber☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungIn einer doppelblinden Studie ist die Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit vollkommen verblindet (für den Patienten und für den Behandler).

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:

Durch die strikte Einhaltung des ITT-Prinzips und die Verblindung der Endpunkt-Erheber wird für die genannten Endpunkte kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Tabelle 4-458 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OSTEODOLU (NCT01966822)

Studie: OSTEODOLU (NCT01966822)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Negredo et al, Switching from a ritonavir-boosted PI to dolutegravir as an alternative strategy in virologically suppressed HIV-infected individuals, J Antimicrob Chemother. 2016 Dec 20.	A

Die in der Publikation für diese Studie angegebene NCT Nummer (NCT02577042) verweist fälschlicherweise auf eine andere Studie des Sponsors.

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine detaillierten Angaben zur Randomisierung vor.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine detaillierten Angaben zur Randomisierung vor.

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, parallele, offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, parallele, offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Trotz des offenen Studiendesigns gibt es keinen Anlass, generell ein erhöhtes Verzerrungspotential zu postulieren. Daher wird die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt:** Anteil der viral supprimierten Patienten**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, parallele, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben 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:

Durch die konkrete Operationalisierung dieses Wirksamkeits-Endpunkts und durch die Einhaltung des ITT-Prinzips wird für den genannten Endpunkt kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen. Darüber hinaus wird durch das offene Studiendesign keine Beeinflussung dieses durch Labormessungen bestimmten Endpunkts gesehen.

Endpunkt:

- Mortalität zu Woche 48

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, parallele, 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 liegen keine Aspekte vor, die für den Endpunkt Mortalität ein erhöhtes Verzerrungspotential erkennen lassen könnten. Deshalb wird hierfür ein niedriges Verzerrungspotential eingeschätzt. Darüber hinaus wird durch das offene Studiendesign keine Beeinflussung dieses Endpunkts gesehen.

Endpunkt: CD4-Zellzahl**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, parallele, 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 liegen keine Aspekte vor, die für den Endpunkt CD4-Zellzahl ein erhöhtes Verzerrungspotential erkennen lassen könnten. Deshalb wird hierfür ein niedriges Verzerrungspotential eingeschätzt.

Darüber hinaus wird durch das offene Studiendesign keine Beeinflussung dieses durch Labormessungen bestimmten Endpunkts gesehen.

Endpunkt:

- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen
- Unerwünschte Ereignisse die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, parallele, offene Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

8. 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 liegen keine Aspekte vor, die für diese Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotential erkennen lassen könnten. Auf Grund des offenen Studiendesigns wird für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotential eingeschätzt.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

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

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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:
