

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
(Biktarvy®)*

Gilead Sciences GmbH

Modul 4A

*Zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion.
Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der
Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI,
FTC oder TFV nachgewiesen worden sein*

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis	25
Abkürzungsverzeichnis	43
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	47
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	48
4.2 Methodik	59
4.2.1 Fragestellung	59
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	62
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	68
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	69
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	70
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	72
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	72
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	73
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	88
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	90
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	91
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	93
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	95
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	95
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	100
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	103
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	107
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	139
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	140
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	142
4.3.1.3.1.1 Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen) – RCT.....	142
4.3.1.3.1.2 Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) – RCT	155
4.3.1.3.1.3 Symptomatik anhand des HIV-SI – RCT	163

4.3.1.3.1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 – RCT ..	179
4.3.1.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PSQI – RCT....	208
4.3.1.3.1.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	214
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	409
4.3.1.3.2.1	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten	410
4.3.1.3.2.1.1	Übersicht der durchgeführten Interaktionstests für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten	416
4.3.1.3.2.1.2	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (Studie GS1489)	428
4.3.1.3.2.1.3	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (Studie GS1490)	440
4.3.1.3.2.2	Antiretroviral vorbehandelte Patienten.....	455
4.3.1.3.2.2.1	Übersicht der durchgeführten Interaktionstests für antiretroviral vorbehandelte Patienten	458
4.3.1.3.2.2.2	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu antiretroviral vorbehandelten Patienten (Studien GS1844, GS1878 und GS1961 [gepoolt])	464
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (Studie GS1489)	476
4.3.1.3.2.3.1	Subgruppenanalysen zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen).....	476
4.3.1.3.2.3.2	Subgruppenanalysen zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)	479
4.3.1.3.2.3.3	Subgruppenanalysen zu Symptomatik anhand des HIV-SI....	480
4.3.1.3.2.3.4	Subgruppenanalysen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36	480
4.3.1.3.2.3.5	Subgruppenanalysen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des PSQI	481
4.3.1.3.2.3.6	Subgruppenanalysen zu Mortalität	481
4.3.1.3.2.3.7	Subgruppenanalysen zu SUE.....	481
4.3.1.3.2.3.8	Subgruppenanalysen zu UE Grad 3-4	481
4.3.1.3.2.3.9	Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund UE	481
4.3.1.3.2.3.10	Subgruppenanalysen zu Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	482
4.3.1.3.2.3.11	Subgruppenanalysen zu Fatigue (PT).....	482
4.3.1.3.2.3.12	Subgruppenanalysen zu Pyrexie (PT).....	482
4.3.1.3.2.3.13	Subgruppenanalysen zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC).....	482
4.3.1.3.2.3.14	Subgruppenanalysen zu Bronchitis (PT)	483
4.3.1.3.2.3.15	Subgruppenanalysen zu Syphilis (PT).....	483
4.3.1.3.2.3.16	Subgruppenanalysen zu Infektion der oberen Atemwege (PT).. ..	483
4.3.1.3.2.3.17	Subgruppenanalysen zu Nasopharyngitis (PT).....	483
4.3.1.3.2.3.18	Subgruppenanalysen zu Gonorrhoe (PT)	483
4.3.1.3.2.3.19	Subgruppenanalysen zu Sinusitis (PT).....	484
4.3.1.3.2.3.20	Subgruppenanalysen zu Gastroenteritis (PT)	484
4.3.1.3.2.3.21	Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	484

4.3.1.3.2.3.22	Subgruppenanalysen zu Kopfschmerz (PT)	484
4.3.1.3.2.3.23	Subgruppenanalysen zu Schwindel (PT)	484
4.3.1.3.2.3.24	Subgruppenanalysen zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	484
4.3.1.3.2.3.25	Subgruppenanalysen zu Schlaflosigkeit (PT)	484
4.3.1.3.2.3.26	Subgruppenanalysen zu Angst (PT)	484
4.3.1.3.2.3.27	Subgruppenanalysen zu Depression (PT)	484
4.3.1.3.2.3.28	Subgruppenanalysen zu Abnorme Träume (PT)	485
4.3.1.3.2.3.29	Subgruppenanalysen zu Schlafstörung (PT)	485
4.3.1.3.2.3.30	Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Atemwege, des Brusttraums und Mediastinums (SOC)	485
4.3.1.3.2.3.31	Subgruppenanalysen zu Husten (PT)	485
4.3.1.3.2.3.32	Subgruppenanalysen zu Oropharyngeale Schmerzen (PT) ..	485
4.3.1.3.2.3.33	Subgruppenanalysen zu Sinus-Sekretstauung (PT)	485
4.3.1.3.2.3.34	Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	486
4.3.1.3.2.3.35	Subgruppenanalysen zu Hautausschlag (PT)	486
4.3.1.3.2.3.36	Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	486
4.3.1.3.2.3.37	Subgruppenanalysen zu Diarrhoe (PT)	486
4.3.1.3.2.3.38	Subgruppenanalysen zu Übelkeit (PT)	486
4.3.1.3.2.3.39	Subgruppenanalysen zu Abdominalschmerz (PT)	486
4.3.1.3.2.3.40	Subgruppenanalysen zu Erbrechen (PT)	486
4.3.1.3.2.3.41	Subgruppenanalysen zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	487
4.3.1.3.2.3.42	Subgruppenanalysen zu Arthralgie (PT)	488
4.3.1.3.2.3.43	Subgruppenanalysen zu Rückenschmerzen (PT)	488
4.3.1.3.2.3.44	Subgruppenanalysen zu Vaskuläre Erkrankungen (SOC)	488
4.3.1.3.2.3.45	Subgruppenanalysen zu Hypertonie (PT)	488
4.3.1.3.2.3.46	Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	488
4.3.1.3.2.3.47	Subgruppenanalysen zu Saisonale Allergien (PT)	489
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (Studie GS1490)	489
4.3.1.3.2.4.1	Subgruppenanalysen zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)	489
4.3.1.3.2.4.2	Subgruppenanalysen zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)	492
4.3.1.3.2.4.3	Subgruppenanalysen zu Symptomatik anhand des HIV-SI....	492
4.3.1.3.2.4.4	Subgruppenanalysen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36	499
4.3.1.3.2.4.5	Subgruppenanalysen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des PSQI	500
4.3.1.3.2.4.6	Subgruppenanalysen zu Mortalität	500
4.3.1.3.2.4.7	Subgruppenanalysen zu SUE.....	500
4.3.1.3.2.4.8	Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4.	501
4.3.1.3.2.4.9	Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	501

4.3.1.3.2.4.10	Subgruppenanalysen zu Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	501
4.3.1.3.2.4.11	Subgruppenanalysen zu Fatigue (PT).....	501
4.3.1.3.2.4.12	Subgruppenanalysen zu Pyrexie (PT).....	501
4.3.1.3.2.4.13	Subgruppenanalysen zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC).....	501
4.3.1.3.2.4.14	Subgruppenanalysen zu Bronchitis (PT)	502
4.3.1.3.2.4.15	Subgruppenanalysen zu Syphilis (PT).....	502
4.3.1.3.2.4.16	Subgruppenanalysen zu Infektion der oberen Atemwege (PT)	502
4.3.1.3.2.4.17	Subgruppenanalysen zu Nasopharyngitis (PT).....	502
4.3.1.3.2.4.18	Subgruppenanalysen zu Gonorrhoe (PT)	502
4.3.1.3.2.4.19	Subgruppenanalysen zu Analchlamydieninfektion (PT).....	502
4.3.1.3.2.4.20	Subgruppenanalysen zu Chlamydieninfektion (PT).....	502
4.3.1.3.2.4.21	Subgruppenanalysen zu Grippe (PT).....	502
4.3.1.3.2.4.22	Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	502
4.3.1.3.2.4.23	Subgruppenanalysen zu Kopfschmerz (PT)	503
4.3.1.3.2.4.24	Subgruppenanalysen zu Schwindel (PT).....	503
4.3.1.3.2.4.25	Subgruppenanalysen zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	503
4.3.1.3.2.4.26	Subgruppenanalysen zu Schlaflosigkeit (PT).....	503
4.3.1.3.2.4.27	Subgruppenanalysen zu Angst (PT)	503
4.3.1.3.2.4.28	Subgruppenanalysen zu Depression (PT).....	503
4.3.1.3.2.4.29	Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	503
4.3.1.3.2.4.30	Subgruppenanalysen zu Husten (PT)	503
4.3.1.3.2.4.31	Subgruppenanalysen zu Oropharyngeale Schmerzen (PT) ..	503
4.3.1.3.2.4.32	Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC).....	504
4.3.1.3.2.4.33	Subgruppenanalysen zu Hautausschlag (PT)	504
4.3.1.3.2.4.34	Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	504
4.3.1.3.2.4.35	Subgruppenanalysen zu Diarrhoe (PT).....	505
4.3.1.3.2.4.36	Subgruppenanalysen zu Übelkeit (PT).....	505
4.3.1.3.2.4.37	Subgruppenanalysen zu Abdominalschmerz (PT)	506
4.3.1.3.2.4.38	Subgruppenanalysen zu Erbrechen (PT)	506
4.3.1.3.2.4.39	Subgruppenanalysen zu Dyspepsie (PT)	506
4.3.1.3.2.4.40	Subgruppenanalysen zu Oberbauchschmerzen (PT)	506
4.3.1.3.2.4.41	Subgruppenanalysen zu Flatulenz (PT).....	506
4.3.1.3.2.4.42	Subgruppenanalysen zu Obstipation (PT)	507
4.3.1.3.2.4.43	Subgruppenanalysen zu Hämorrhoiden (PT)	507
4.3.1.3.2.4.44	Subgruppenanalysen zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	507
4.3.1.3.2.4.45	Subgruppenanalysen zu Arthralgie (PT)	507
4.3.1.3.2.4.46	Subgruppenanalysen zu Rückenschmerzen (PT)	507
4.3.1.3.2.4.47	Subgruppenanalysen zu Vaskuläre Erkrankungen (SOC)....	507
4.3.1.3.2.4.48	Subgruppenanalysen zu Hypertonie (PT).....	507

4.3.1.3.2.4.49	Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	507
4.3.1.3.2.4.50	Subgruppenanalysen zu Lymphadenopathie (PT)	507
4.3.1.3.2.4.51	Subgruppenanalysen zu Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen) (SOC)	508
4.3.1.3.2.4.52	Subgruppenanalysen zu Anogenitale Warzen (PT)	508
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen für antiretroviral vorbehandelte Patienten (Studien GS1844, GS1878 und GS1961 [gepoolt])	508
4.3.1.3.2.5.1	Subgruppenanalysen zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)	508
4.3.1.3.2.5.2	Subgruppenanalysen zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)	515
4.3.1.3.2.5.3	Subgruppenanalysen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36 (Studien GS1844 und GS1878)	515
4.3.1.3.2.5.4	Subgruppenanalysen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des PSQI (Studie GS1844)	516
4.3.1.3.2.5.5	Subgruppenanalysen zu Mortalität	516
4.3.1.3.2.5.6	Subgruppenanalysen zu SUE	516
4.3.1.3.2.5.7	Subgruppenanalysen zu UE Grad 3-4	516
4.3.1.3.2.5.8	Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund UE	516
4.3.1.3.2.5.9	Subgruppenanalysen zu Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	516
4.3.1.3.2.5.10	Subgruppenanalysen zu Fatigue (PT)	516
4.3.1.3.2.5.11	Subgruppenanalysen zu Pyrexie (PT)	517
4.3.1.3.2.5.12	Subgruppenanalysen zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	519
4.3.1.3.2.5.13	Subgruppenanalysen zu Bronchitis (PT)	519
4.3.1.3.2.5.14	Subgruppenanalysen zu Syphilis (PT)	520
4.3.1.3.2.5.15	Subgruppenanalysen zu Infektion der oberen Atemwege (PT)	521
4.3.1.3.2.5.16	Subgruppenanalysen zu Nasopharyngitis (PT)	521
4.3.1.3.2.5.17	Subgruppenanalysen zu Gonorrhoe (PT)	524
4.3.1.3.2.5.18	Subgruppenanalysen zu Sinusitis (PT)	524
4.3.1.3.2.5.19	Subgruppenanalysen zu Grippe (PT)	524
4.3.1.3.2.5.20	Subgruppenanalysen zu Pharyngitis (PT)	524
4.3.1.3.2.5.21	Subgruppenanalysen zu Vulvovaginale Candidose (PT)	525
4.3.1.3.2.5.22	Subgruppenanalysen zu Malaria (PT)	527
4.3.1.3.2.5.23	Subgruppenanalysen zu Harnwegsinfekt (PT)	527
4.3.1.3.2.5.24	Subgruppenanalysen zu Virusinfektion der Atemwege (PT)	532
4.3.1.3.2.5.25	Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	532
4.3.1.3.2.5.26	Subgruppenanalysen zu Kopfschmerz (PT)	532
4.3.1.3.2.5.27	Subgruppenanalysen zu Schwindel (PT)	532
4.3.1.3.2.5.28	Subgruppenanalysen zu Parästhesie (PT)	532
4.3.1.3.2.5.29	Subgruppenanalysen zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	532
4.3.1.3.2.5.30	Subgruppenanalysen zu Schlaflosigkeit (PT)	533
4.3.1.3.2.5.31	Subgruppenanalysen zu Angst (PT)	533

4.3.1.3.2.5.32	Subgruppenanalysen zu Depression (PT).....	533
4.3.1.3.2.5.33	Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	533
4.3.1.3.2.5.34	Subgruppenanalysen zu Husten (PT)	533
4.3.1.3.2.5.35	Subgruppenanalysen zu Oropharyngeale Schmerzen (PT) ..	533
4.3.1.3.2.5.36	Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC).....	534
4.3.1.3.2.5.37	Subgruppenanalysen zu Hautausschlag (PT)	535
4.3.1.3.2.5.38	Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	535
4.3.1.3.2.5.39	Subgruppenanalysen zu Diarrhoe (PT).....	535
4.3.1.3.2.5.40	Subgruppenanalysen zu Übelkeit (PT)	536
4.3.1.3.2.5.41	Subgruppenanalysen zu Flatulenz (PT).....	538
4.3.1.3.2.5.42	Subgruppenanalysen zu Obstipation (PT)	540
4.3.1.3.2.5.43	Subgruppenanalysen zu Dyspepsie (PT)	540
4.3.1.3.2.5.44	Subgruppenanalysen zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	541
4.3.1.3.2.5.45	Subgruppenanalysen zu Arthralgie (PT)	541
4.3.1.3.2.5.46	Subgruppenanalysen zu Rückenschmerzen (PT)	541
4.3.1.3.2.5.47	Subgruppenanalysen zu Schmerzen in den Extremitäten (PT)	541
4.3.1.3.2.5.48	Subgruppenanalysen zu Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	541
4.3.1.3.2.5.49	Subgruppenanalysen zu Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt (PT)	541
4.3.1.3.2.5.50	Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse anhand des HIV-SI (Studien GS1844 und GS1878).....	542
4.3.1.3.2.5.51	Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse anhand des UCLA SCTC GIT (Studie GS1878)	553
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	554
4.3.1.3.3.1	Zusammenfassung für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten	554
4.3.1.3.3.2	Zusammenfassung für antiretroviral vorbehandelte Patienten	573
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	584
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	584
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	584
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	584
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	585
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	585
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	587
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	588
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	588
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	588
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	589
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	589

4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	590
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	591
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	591
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	591
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	591
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	591
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	592
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	592
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	593
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	593
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	594
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	622
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	622
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	622
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	622
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	623
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	623
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	628
4.7	Referenzliste.....	629
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		641
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		645
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		648
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		649
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		658
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		723

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: zVT des G-BA	48
Tabelle 4-2: Operationalisierung der zVT entsprechend des antiretroviral vorbehandelten Patientenkollektivs	49
Tabelle 4-3: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT (ABC/DTG/3TC und DTG+FTC/TAF) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten	53
Tabelle 4-4: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT (SBR) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten	54
Tabelle 4-5: zVT für antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten.....	61
Tabelle 4-6: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von BIC/FTC/TAF zur zVT bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten.....	63
Tabelle 4-7: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von BIC/FTC/TAF zur zVT bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten	64
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM.....	96
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM.....	99
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zbAM	104
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zbAM.....	106
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM	108
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM.....	112
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population).....	113
Tabelle 4-15: Patientendisposition – RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population)	115
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population)	116
Tabelle 4-17: Patientendisposition – RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population)	119
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM.....	139
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT zu antiretroviral nicht- vorbehandelten Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den RCT zu antiretroviral vorbehandelten Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen)	143
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen) in RCT mit dem zbAM	146
Tabelle 4-23: Ergebnisse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	149
Tabelle 4-24: Ergebnisse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	150
Tabelle 4-25: Ergebnisse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	151
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl).....	155
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) in RCT mit dem zbAM.....	156
Tabelle 4-28: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) bis Woche 48.....	156
Tabelle 4-29: Ergebnisse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, LOCF-Imputation, Woche 48).....	158
Tabelle 4-30: Ergebnisse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Observed-Auswertung, Woche 48).....	159
Tabelle 4-31: Ergebnisse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, LOCF-Imputation, Woche 48).....	160
Tabelle 4-32: Ergebnisse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Observed-Auswertung, Woche 48).....	161
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Symptomatik anhand des HIV-SI	164
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des HIV-SI in RCT mit dem zbAM.....	165
Tabelle 4-35: Nichtberücksichtigungsanteile in der Responderanalyse zu Symptomatik anhand des HIV-SI bis Woche 48	167
Tabelle 4-36: Ergebnisse aus der Responderanalyse zur Symptomatik anhand des HIV-SI aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	168
Tabelle 4-37: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36	179

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 in RCT mit dem zbAM	181
Tabelle 4-39: Nichtberücksichtigungsanteile in der Responderanalyse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36 (PCS und MCS) bis Woche 48	183
Tabelle 4-40: Ergebnisse aus der Responderanalyse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	184
Tabelle 4-41: Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	187
Tabelle 4-42: Ergebnisse aus der Responderanalyse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	190
Tabelle 4-43: Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	192
Tabelle 4-44: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des PSQI	208
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PSQI in RCT mit dem zbAM	209
Tabelle 4-46: Nichtberücksichtigungsanteile in der Responderanalyse gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des PSQI (Gesamtscore) bis Woche 48	210
Tabelle 4-47: Ergebnisse aus der Responderanalyse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des PSQI Gesamtscore aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) .	212
Tabelle 4-48: Ergebnisse aus der Responderanalyse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des PSQI Gesamtscore aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1844, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	213
Tabelle 4-49: Operationalisierung von UE	214
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zbAM	218
Tabelle 4-51: UE, die bei mindestens 3% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm in mindestens einer der Studien GS1844, GS1878 und GS1961 auftraten	219
Tabelle 4-52: Nichtberücksichtigungsanteile in der Responderanalyse zu UE anhand des HIV-SI bis Woche 48	224
Tabelle 4-53: Ergebnisse zu Mortalität aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	227
Tabelle 4-54: Ergebnisse zu Gesamtrate UE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) .	228
Tabelle 4-55: Ergebnisse zu SUE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	229
Tabelle 4-56: Ergebnisse zu UE Grad 3-4 aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	230

Tabelle 4-57: Ergebnisse zu Therapieabbrüche aufgrund UE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	231
Tabelle 4-58: Ergebnisse zu Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	232
Tabelle 4-59: Ergebnisse zu Fatigue (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	233
Tabelle 4-60: Ergebnisse zu Pyrexie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	234
Tabelle 4-61: Ergebnisse zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	235
Tabelle 4-62: Ergebnisse zu Bronchitis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) .	236
Tabelle 4-63: Ergebnisse zu Syphilis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	237
Tabelle 4-64: Ergebnisse zu Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	238
Tabelle 4-65: Ergebnisse zu Nasopharyngitis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	239
Tabelle 4-66: Ergebnisse zu Gonorrhoe (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) .	240
Tabelle 4-67: Ergebnisse zu Sinusitis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	241
Tabelle 4-68: Ergebnisse zu Gastroenteritis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	241
Tabelle 4-69: Ergebnisse zu Analchlamydieninfektion (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	242
Tabelle 4-70: Ergebnisse zu Chlamydieninfektion (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	242
Tabelle 4-71: Ergebnisse zu Grippe (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	243
Tabelle 4-72: Ergebnisse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	244
Tabelle 4-73: Ergebnisse zu Kopfschmerz (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	245

Tabelle 4-74: Ergebnisse zu Schwindel (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) .	246
Tabelle 4-75: Ergebnisse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	247
Tabelle 4-76: Ergebnisse zu Schlaflosigkeit (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	248
Tabelle 4-77: Ergebnisse zu Angst (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	249
Tabelle 4-78: Ergebnisse zu Depression (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) .	250
Tabelle 4-79: Ergebnisse zu Abnorme Träume (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	251
Tabelle 4-80: Ergebnisse zu Schlafstörung (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	251
Tabelle 4-81: Ergebnisse zu Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	252
Tabelle 4-82: Ergebnisse zu Husten (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	253
Tabelle 4-83: Ergebnisse zu Oropharyngeale Schmerzen (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	254
Tabelle 4-84: Ergebnisse zu Sinus-Sekretstauung (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	255
Tabelle 4-85: Ergebnisse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	255
Tabelle 4-86: Ergebnisse zu Hautausschlag (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	256
Tabelle 4-87: Ergebnisse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	257
Tabelle 4-88: Ergebnisse zu Diarrhoe (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	258
Tabelle 4-89: Ergebnisse zu Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	259
Tabelle 4-90: Ergebnisse zu Abdominalschmerz (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	260

Tabelle 4-91: Ergebnisse zu Erbrechen (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) .	261
Tabelle 4-92: Ergebnisse zu Dyspepsie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) .	262
Tabelle 4-93: Ergebnisse zu Oberbauchschmerzen (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	262
Tabelle 4-94: Ergebnisse zu Flatulenz (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	263
Tabelle 4-95: Ergebnisse zu Obstipation (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	263
Tabelle 4-96: Ergebnisse zu Hämorrhoiden (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	264
Tabelle 4-97: Ergebnisse zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	265
Tabelle 4-98: Ergebnisse zu Arthralgie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) .	266
Tabelle 4-99: Ergebnisse zu Rückenschmerzen (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	267
Tabelle 4-100: Ergebnisse zu Vaskuläre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	268
Tabelle 4-101: Ergebnisse zu Hypertonie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) .	269
Tabelle 4-102: Ergebnisse zu Erkrankungen des Immunsystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	270
Tabelle 4-103: Ergebnisse zu Saisonale Allergien (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	270
Tabelle 4-104: Ergebnisse zu Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	271
Tabelle 4-105: Ergebnisse zu Lymphadenopathie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	272
Tabelle 4-106: Ergebnisse zu Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	272
Tabelle 4-107: Ergebnisse zu Anogenitale Warzen (PT) aus RCT mit dem zbAM (StudieGS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	273

Tabelle 4-108: Ergebnisse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	274
Tabelle 4-109: Ergebnisse zu Mortalität aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	275
Tabelle 4-110: Ergebnisse zu Gesamtrate UE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	276
Tabelle 4-111: Ergebnisse zu SUE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	277
Tabelle 4-112: Ergebnisse zu UE Grad 3-4 aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	278
Tabelle 4-113: Ergebnisse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	279
Tabelle 4-114: Ergebnisse zu Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	280
Tabelle 4-115: Ergebnisse zu Fatigue (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	281
Tabelle 4-116: Ergebnisse zu Pyrexie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	282
Tabelle 4-117: Ergebnisse zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	283
Tabelle 4-118: Ergebnisse zu Bronchitis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	284
Tabelle 4-119: Ergebnisse zu Syphilis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	285
Tabelle 4-120: Ergebnisse zu Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	286
Tabelle 4-121: Ergebnisse zu Nasopharyngitis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	287

Tabelle 4-122: Ergebnisse zu Gonorrhoe (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	288
Tabelle 4-123: Ergebnisse zu Sinusitis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	289
Tabelle 4-124: Ergebnisse zu Grippe (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	290
Tabelle 4-125: Ergebnisse zu Pharyngitis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	291
Tabelle 4-126: Ergebnisse zu Vulvovaginale Candidose (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	292
Tabelle 4-127: Ergebnisse zu Malaria (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	293
Tabelle 4-128: Ergebnisse zu Harnwegsinfekt (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	294
Tabelle 4-129: Ergebnisse zu Virusinfektion der Atemwege (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	295
Tabelle 4-130: Ergebnisse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	296
Tabelle 4-131: Ergebnisse zu Kopfschmerz (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	297
Tabelle 4-132: Ergebnisse zu Schwindel (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	298
Tabelle 4-133: Ergebnisse zu Parästhesie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	299
Tabelle 4-134: Ergebnisse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	300
Tabelle 4-135: Ergebnisse zu Schlaflosigkeit (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	301

Tabelle 4-136: Ergebnisse zu Angst (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	302
Tabelle 4-137: Ergebnisse zu Depression (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	303
Tabelle 4-138: Ergebnisse zu Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	304
Tabelle 4-139: Ergebnisse zu Husten (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	305
Tabelle 4-140: Ergebnisse zu Oropharyngeale Schmerzen (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	306
Tabelle 4-141: Ergebnisse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	307
Tabelle 4-142: Ergebnisse zu Hautausschlag (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	308
Tabelle 4-143: Ergebnisse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	309
Tabelle 4-144: Ergebnisse zu Diarrhoe (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	310
Tabelle 4-145: Ergebnisse zu Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	311
Tabelle 4-146: Ergebnisse zu Flatulenz (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	312
Tabelle 4-147: Ergebnisse zu Obstipation (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	313
Tabelle 4-148: Ergebnisse zu Dyspepsie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	314
Tabelle 4-149: Ergebnisse zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	315

Tabelle 4-150: Ergebnisse Arthralgie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	316
Tabelle 4-151: Ergebnisse Rückenschmerzen (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	317
Tabelle 4-152: Ergebnisse Schmerzen in den Extremitäten (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	318
Tabelle 4-153: Ergebnisse zu Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	319
Tabelle 4-154: Ergebnisse Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	320
Tabelle 4-155: Ergebnisse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48).....	321
Tabelle 4-156: Ergebnisse aus der Responderanalyse zu UE anhand des HIV-SI aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	322
Tabelle 4-157: Ergebnisse aus der Responderanalyse zu UE anhand des UCLA SCTC GIT aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)	330
Tabelle 4-158: Präspezifizierte Subgruppenvariablen in den eingeschlossenen Studien für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten	411
Tabelle 4-159: p-Werte der Interaktionstests zu dem Vergleich von BIC/FTC/TAF vs. ABC/DTG/3TC (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, basierend auf dem RR, POR oder MD, Woche 48).....	416
Tabelle 4-160: p-Werte der Interaktionstests zu dem Vergleich von BIC/FTC/TAF vs. DTG+FTC/TAF (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, basierend auf dem OR, POR oder MD, Woche 48)	421
Tabelle 4-161: Präspezifizierte Subgruppenvariablen in den eingeschlossenen Studien	455
Tabelle 4-162: p-Werte der Interaktionstests zu dem Vergleich von BIC/FTC/TAF vs. SBR (Studien GS1844, GS1878 und GS1961 [gepoolt], antiretroviral vorbehandelte Patienten, basierend auf dem RR, POR oder MD, Woche 48)	458
Tabelle 4-163: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	476
Tabelle 4-164: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	477

Tabelle 4-165: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	477
Tabelle 4-166: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	478
Tabelle 4-167: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	478
Tabelle 4-168: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	479
Tabelle 4-169: Subgruppenanalyse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	479
Tabelle 4-170: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	480
Tabelle 4-171: Subgruppenanalyse zu Verschlechterung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	480
Tabelle 4-172: Subgruppenanalyse zu Verschlechterung PSQI Gesamtscore, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	481
Tabelle 4-173: Subgruppenanalyse zu Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	482
Tabelle 4-174: Subgruppenanalyse zu Bronchitis (PT), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	483
Tabelle 4-175: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	485
Tabelle 4-176: Subgruppenanalyse zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	487
Tabelle 4-177: Subgruppenanalyse zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	487
Tabelle 4-178: Subgruppenanalyse zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	488

Tabelle 4-179: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	489
Tabelle 4-180: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	490
Tabelle 4-181: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	490
Tabelle 4-182: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	491
Tabelle 4-183: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	491
Tabelle 4-184: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	492
Tabelle 4-185: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	492
Tabelle 4-186: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	493
Tabelle 4-187: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Gedächtnisprobleme (HIV-SI), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	493
Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse zu Verschlechterung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	494
Tabelle 4-189: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	494
Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	495
Tabelle 4-191: Subgruppenanalyse zu Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI), stratifiziert nach Geschlecht zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	495

Tabelle 4-192: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	496
Tabelle 4-193: Subgruppenanalyse zu Verschlechterung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	496
Tabelle 4-194: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Kopfschmerzen (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	497
Tabelle 4-195: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Kopfschmerzen (HIV-SI), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	497
Tabelle 4-196: Subgruppenanalyse zu Verschlechterung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmacksempfinden (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	498
Tabelle 4-197: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	498
Tabelle 4-198: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	499
Tabelle 4-199: Subgruppenanalyse zu Responderanalyse für MCS (SF-36), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	499
Tabelle 4-200: Subgruppenanalyse zu Responderanalyse für MCS (SF-36), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	500
Tabelle 4-201: Subgruppenanalyse zu UE Grad 3-4, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	501
Tabelle 4-202: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	504
Tabelle 4-203: Subgruppenanalyse zu Diarrhoe (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	505
Tabelle 4-204: Subgruppenanalyse zu Übelkeit (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	505
Tabelle 4-205: Subgruppenanalyse zu Übelkeit (PT), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	506

Tabelle 4-206: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	508
Tabelle 4-207: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).	510
Tabelle 4-208: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	511
Tabelle 4-209: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).	512
Tabelle 4-210: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	514
Tabelle 4-211: Subgruppenanalyse zu Pyrexie (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	517
Tabelle 4-212: Subgruppenanalyse zu Bronchitis (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	519
Tabelle 4-213: Subgruppenanalyse zu Nasopharyngitis (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	521
Tabelle 4-214: Subgruppenanalyse zu Nasopharyngitis (PT), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	523
Tabelle 4-215: Subgruppenanalyse zu Vulvovaginale Candidose (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	525
Tabelle 4-216: Subgruppenanalyse zu Harnwegsinfekt (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	527
Tabelle 4-217: Subgruppenanalyse zu Harnwegsinfekt (PT), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	530
Tabelle 4-218: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	534

Tabelle 4-219: Subgruppenanalyse zu Übelkeit (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	536
Tabelle 4-220: Subgruppenanalyse zu Flatulenz (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	538
Tabelle 4-221: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).	542
Tabelle 4-222: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	543
Tabelle 4-223: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	545
Tabelle 4-224: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	546
Tabelle 4-225: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	548
Tabelle 4-226: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Gedächtnisprobleme (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).	549
Tabelle 4-227: Subgruppenanalyse zu Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48).....	551
Tabelle 4-228: Subgruppenanalyse zu Verschlechterung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)	552
Tabelle 4-229: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	585
Tabelle 4-230: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	585
Tabelle 4-231: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	586
Tabelle 4-232: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	586

Tabelle 4-233: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	587
Tabelle 4-234: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	589
Tabelle 4-235: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	589
Tabelle 4-236: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	590
Tabelle 4-237: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	592
Tabelle 4-238: Ausmaß des Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF gegenüber ABC/DTG/3TC und DTG+FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten auf Endpunktebene	598
Tabelle 4-239: Abwägung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT (ABC/DTG/3TC und DTG+FTC/TAF) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten.....	620
Tabelle 4-240: Zusatznutzenableitung – Gesamtzusammenfassung.....	621
Tabelle 4-241: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	622
Tabelle 4-242 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 7. Mai 2018	642
Tabelle 4-243 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 bis heute: 7. Mai 2018.....	643
Tabelle 4-244 (Anhang): Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 7. Mai 2018	644
Tabelle 4-245 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten	649
Tabelle 4-246 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten	649
Tabelle 4-247 (Anhang): Überblick der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten	653
Tabelle 4-248 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten.....	654
Tabelle 4-249 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS1489.....	658
Tabelle 4-250 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS1490.....	671
Tabelle 4-251 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS1844.....	684
Tabelle 4-252 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS1878.....	697
Tabelle 4-253 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS1961	710
Tabelle 4-254 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS1489.....	724

Tabelle 4-255 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS1490	733
Tabelle 4-256 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS1844	742
Tabelle 4-257 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS1878	750
Tabelle 4-258 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS1961	757

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod)	79
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM	101
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM BIC/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten	102
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM BIC/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten	103
Abbildung 5: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	153
Abbildung 6: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	153
Abbildung 7: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	153
Abbildung 8: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	154
Abbildung 9: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	154
Abbildung 10: Meta-Analyse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	162
Abbildung 11: Meta-Analyse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	163
Abbildung 12: Meta-Analyse zu Responderanalyse für PCS (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	196
Abbildung 13: Meta-Analyse zu Responderanalyse für PCS (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	196
Abbildung 14: Meta-Analyse zu Responderanalyse für MCS (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	196
Abbildung 15: Meta-Analyse zu Responderanalyse für MCS (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	197

Abbildung 16: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	197
Abbildung 17: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	197
Abbildung 18: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Körperliche Schmerzen (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	198
Abbildung 19: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Körperliche Schmerzen (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	198
Abbildung 20: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	199
Abbildung 21: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	199
Abbildung 22: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Körperliche Rollenfunktion (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	199
Abbildung 23: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Körperliche Rollenfunktion (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	200
Abbildung 24: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Emotionale Rollenfunktion (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	200
Abbildung 25: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Emotionale Rollenfunktion (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	200
Abbildung 26: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	201
Abbildung 27: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	201
Abbildung 28: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Psychisches Wohlbefinden (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	202
Abbildung 29: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Psychisches Wohlbefinden (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	202

Abbildung 30: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Vitalität (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	202
Abbildung 31: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Vitalität (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	203
Abbildung 32: Meta-Analyse zu Veränderung PCS (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	203
Abbildung 33: Meta-Analyse zu Veränderung PCS (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (SMD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	203
Abbildung 34: Meta-Analyse zu Veränderung MCS (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	204
Abbildung 35: Meta-Analyse zu Veränderung Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	204
Abbildung 36: Meta-Analyse zu Veränderung Körperliche Schmerzen (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	205
Abbildung 37: Meta-Analyse zu Veränderung Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	205
Abbildung 38: Meta-Analyse zu Veränderung Körperliche Rollenfunktion (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	206
Abbildung 39: Meta-Analyse zu Veränderung Emotionale Rollenfunktion (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	206
Abbildung 40: Meta-Analyse zu Veränderung Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	206
Abbildung 41: Meta-Analyse zu Veränderung Psychisches Wohlbefinden (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	207
Abbildung 42: Meta-Analyse zu Veränderung Vitalität (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	207
Abbildung 43: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	334
Abbildung 44: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	334
Abbildung 45: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	334
Abbildung 46: Meta-Analyse zu Gesamtrate UE aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	335
Abbildung 47: Meta-Analyse zu Gesamtrate UE aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	335

Abbildung 48: Meta-Analyse zu SUE aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	336
Abbildung 49: Meta-Analyse zu SUE aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	336
Abbildung 50: Meta-Analyse zu UE Grad 3-4 aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	336
Abbildung 51: Meta-Analyse zu UE Grad 3-4 aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	337
Abbildung 52: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)....	337
Abbildung 53: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	337
Abbildung 54: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	338
Abbildung 55: Meta-Analyse zu Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	338
Abbildung 56: Meta-Analyse zu Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	339
Abbildung 57: Meta-Analyse zu Fatigue (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	339
Abbildung 58: Meta-Analyse zu Fatigue (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	339
Abbildung 59: Meta-Analyse zu Fatigue (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	340
Abbildung 60: Meta-Analyse zu Pyrexie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	340
Abbildung 61: Meta-Analyse zu Pyrexie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	340
Abbildung 62: Meta-Analyse zu Pyrexie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	341
Abbildung 63: Meta-Analyse zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	341
Abbildung 64: Meta-Analyse zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	341
Abbildung 65: Meta-Analyse zu Bronchitis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	342
Abbildung 66: Meta-Analyse zu Bronchitis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	342

Abbildung 67: Meta-Analyse zu Syphilis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	343
Abbildung 68: Meta-Analyse zu Syphilis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	343
Abbildung 69: Meta-Analyse zu Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	343
Abbildung 70: Meta-Analyse zu Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	344
Abbildung 71: Meta-Analyse zu Nasopharyngitis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	344
Abbildung 72: Meta-Analyse zu Nasopharyngitis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	344
Abbildung 73: Meta-Analyse zu Gonorrhoe (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	345
Abbildung 74: Meta-Analyse zu Gonorrhoe (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	345
Abbildung 75: Meta-Analyse zu Sinusitis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	346
Abbildung 76: Meta-Analyse zu Sinusitis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	346
Abbildung 77: Meta-Analyse zu Sinusitis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	346
Abbildung 78: Meta-Analyse zu Grippe (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	347
Abbildung 79: Meta-Analyse zu Grippe (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	347
Abbildung 80: Meta-Analyse zu Pharyngitis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	347
Abbildung 81: Meta-Analyse zu Pharyngitis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	348
Abbildung 82: Meta-Analyse zu Vulvovaginale Candidose (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	348
Abbildung 83: Meta-Analyse zu Vulvovaginale Candidose (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	348
Abbildung 84: Meta-Analyse zu Vulvovaginale Candidose (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	349
Abbildung 85: Meta-Analyse zu Harnwegsinfekt (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	349
Abbildung 86: Meta-Analyse zu Harnwegsinfekt (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	349

Abbildung 87: Meta-Analyse zu Harnwegsinfekt (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	350
Abbildung 88: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	350
Abbildung 89: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	350
Abbildung 90: Meta-Analyse zu Kopfschmerz (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	351
Abbildung 91: Meta-Analyse zu Kopfschmerz (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	351
Abbildung 92: Meta-Analyse zu Schwindel (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	352
Abbildung 93: Meta-Analyse zu Schwindel (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	352
Abbildung 94: Meta-Analyse zu Schwindel (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	352
Abbildung 95: Meta-Analyse zu Parästhesie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	353
Abbildung 96: Meta-Analyse zu Parästhesie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	353
Abbildung 97: Meta-Analyse zu Parästhesie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	353
Abbildung 98: Meta-Analyse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ...	354
Abbildung 99: Meta-Analyse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	354
Abbildung 100: Meta-Analyse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	354
Abbildung 101: Meta-Analyse zu Schlaflosigkeit (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	355
Abbildung 102: Meta-Analyse zu Schlaflosigkeit (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	355
Abbildung 103: Meta-Analyse zu Schlaflosigkeit (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	355
Abbildung 104: Meta-Analyse zu Angst (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	356
Abbildung 105: Meta-Analyse zu Angst (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	356
Abbildung 106: Meta-Analyse zu Angst (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	356

Abbildung 107: Meta-Analyse zu Depression (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	357
Abbildung 108: Meta-Analyse zu Depression (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	357
Abbildung 109: Meta-Analyse zu Depression (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	357
Abbildung 110: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	358
Abbildung 111: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	358
Abbildung 112: Meta-Analyse zu Husten (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	359
Abbildung 113: Meta-Analyse zu Husten (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	359
Abbildung 114: Meta-Analyse zu Husten (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	359
Abbildung 115: Meta-Analyse zu Oropharyngeale Schmerzen (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ...	360
Abbildung 116: Meta-Analyse zu Oropharyngeale Schmerzen (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	360
Abbildung 117: Meta-Analyse zu Oropharyngeale Schmerzen (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	360
Abbildung 118: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	361
Abbildung 119: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	361
Abbildung 120: Meta-Analyse zu Hautausschlag (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	362
Abbildung 121: Meta-Analyse zu Hautausschlag (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	362
Abbildung 122: Meta-Analyse zu Hautausschlag (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	362
Abbildung 123: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	363
Abbildung 124: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	363

Abbildung 125: Meta-Analyse zu Diarrhoe (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	363
Abbildung 126: Meta-Analyse zu Diarrhoe (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	364
Abbildung 127: Meta-Analyse zu Übelkeit (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	364
Abbildung 128: Meta-Analyse zu Übelkeit (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	364
Abbildung 129: Meta-Analyse zu Übelkeit (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	365
Abbildung 130: Meta-Analyse zu Flatulenz (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	365
Abbildung 131: Meta-Analyse zu Flatulenz (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	365
Abbildung 132: Meta-Analyse zu Flatulenz (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	366
Abbildung 133: Meta-Analyse zu Obstipation (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	366
Abbildung 134: Meta-Analyse zu Obstipation (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	366
Abbildung 135: Meta-Analyse zu Obstipation (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	367
Abbildung 136: Meta-Analyse zu Dyspepsie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	367
Abbildung 137: Meta-Analyse zu Dyspepsie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	367
Abbildung 138: Meta-Analyse zu Dyspepsie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	368
Abbildung 139: Meta-Analyse zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	368
Abbildung 140: Meta-Analyse zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	368
Abbildung 141: Meta-Analyse zu Arthralgie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	369
Abbildung 142: Meta-Analyse zu Arthralgie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	369
Abbildung 143: Meta-Analyse zu Rückenschmerzen (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	370

Abbildung 144: Meta-Analyse zu Rückenschmerzen (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	370
Abbildung 145: Meta-Analyse zu Schmerzen in den Extremitäten (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	370
Abbildung 146: Meta-Analyse zu Schmerzen in den Extremitäten (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	371
Abbildung 147: Meta-Analyse zu Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	371
Abbildung 148: Meta-Analyse zu Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	371
Abbildung 149: Meta-Analyse zu Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	372
Abbildung 150: Meta-Analyse zu Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	372
Abbildung 151: Meta-Analyse zu Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	372
Abbildung 152: Meta-Analyse zu Verbesserung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	373
Abbildung 153: Meta-Analyse zu Verbesserung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	373
Abbildung 154: Meta-Analyse zu Verschlechterung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	374
Abbildung 155: Meta-Analyse zu Verschlechterung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	374
Abbildung 156: Meta-Analyse zu Verbesserung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	374
Abbildung 157: Meta-Analyse zu Verbesserung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	375
Abbildung 158: Meta-Analyse zu Verschlechterung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	375

Abbildung 159: Meta-Analyse zu Verschlechterung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	376
Abbildung 160: Meta-Analyse zu Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	376
Abbildung 161: Meta-Analyse zu Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	377
Abbildung 162: Meta-Analyse zu Verschlechterung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	377
Abbildung 163: Meta-Analyse zu Verschlechterung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	378
Abbildung 164: Meta-Analyse zu Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	378
Abbildung 165: Meta-Analyse zu Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	379
Abbildung 166: Meta-Analyse zu Verschlechterung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	379
Abbildung 167: Meta-Analyse zu Verschlechterung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	380
Abbildung 168: Meta-Analyse zu Verbesserung Gedächtnisprobleme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	380
Abbildung 169: Meta-Analyse zu Verbesserung Gedächtnisprobleme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	380
Abbildung 170: Meta-Analyse zu Verschlechterung Gedächtnisprobleme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	381
Abbildung 171: Meta-Analyse zu Verschlechterung Gedächtnisprobleme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	381
Abbildung 172: Meta-Analyse zu Verbesserung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	382
Abbildung 173: Meta-Analyse zu Verbesserung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	382

Abbildung 174: Meta-Analyse zu Verschlechterung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	382
Abbildung 175: Meta-Analyse zu Verschlechterung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	383
Abbildung 176: Meta-Analyse zu Verbesserung Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	383
Abbildung 177: Meta-Analyse zu Verbesserung Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	383
Abbildung 178: Meta-Analyse zu Verschlechterung Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	384
Abbildung 179: Meta-Analyse zu Verschlechterung Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	384
Abbildung 180: Meta-Analyse zu Verbesserung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	385
Abbildung 181: Meta-Analyse zu Verbesserung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	385
Abbildung 182: Meta-Analyse zu Verschlechterung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	386
Abbildung 183: Meta-Analyse zu Verschlechterung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	386
Abbildung 184: Meta-Analyse zu Verbesserung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	387
Abbildung 185: Meta-Analyse zu Verbesserung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	387
Abbildung 186: Meta-Analyse zu Verschlechterung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	388
Abbildung 187: Meta-Analyse zu Verschlechterung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	388

Abbildung 188: Meta-Analyse zu Verbesserung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	389
Abbildung 189: Meta-Analyse zu Verbesserung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	389
Abbildung 190: Meta-Analyse zu Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	390
Abbildung 191: Meta-Analyse zu Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	390
Abbildung 192: Meta-Analyse zu Verbesserung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	391
Abbildung 193: Meta-Analyse zu Verbesserung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	391
Abbildung 194: Meta-Analyse zu Verschlechterung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	392
Abbildung 195: Meta-Analyse zu Verschlechterung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	392
Abbildung 196: Meta-Analyse zu Verbesserung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	393
Abbildung 197: Meta-Analyse zu Verbesserung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	393
Abbildung 198: Meta-Analyse zu Verschlechterung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	393
Abbildung 199: Meta-Analyse zu Verschlechterung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	394
Abbildung 200: Meta-Analyse zu Verbesserung Kopfschmerzen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	394
Abbildung 201: Meta-Analyse zu Verbesserung Kopfschmerzen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	394
Abbildung 202: Meta-Analyse zu Verschlechterung Kopfschmerzen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	395

Abbildung 203: Meta-Analyse zu Verschlechterung Kopfschmerzen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	395
Abbildung 204: Meta-Analyse zu Verbesserung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmacksempfinden (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	396
Abbildung 205: Meta-Analyse zu Verbesserung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmacksempfinden (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	396
Abbildung 206: Meta-Analyse zu Verschlechterung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmacksempfinden (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	397
Abbildung 207: Meta-Analyse zu Verschlechterung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmacksempfinden (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	397
Abbildung 208: Meta-Analyse zu Verbesserung Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	398
Abbildung 209: Meta-Analyse zu Verbesserung Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	398
Abbildung 210: Meta-Analyse zu Verschlechterung Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	399
Abbildung 211: Meta-Analyse zu Verschlechterung Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	399
Abbildung 212: Meta-Analyse zu Verbesserung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	400
Abbildung 213: Meta-Analyse zu Verbesserung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	400
Abbildung 214: Meta-Analyse zu Verschlechterung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	400
Abbildung 215: Meta-Analyse zu Verschlechterung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	401
Abbildung 216: Meta-Analyse zu Verbesserung Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	401

Abbildung 217: Meta-Analyse zu Verbesserung Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	402
Abbildung 218: Meta-Analyse zu Verschlechterung Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	402
Abbildung 219: Meta-Analyse zu Verschlechterung Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	403
Abbildung 220: Meta-Analyse zu Verbesserung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	403
Abbildung 221: Meta-Analyse zu Verbesserung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	404
Abbildung 222: Meta-Analyse zu Verschlechterung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	404
Abbildung 223: Meta-Analyse zu Verschlechterung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	405
Abbildung 224: Meta-Analyse zu Verbesserung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	405
Abbildung 225: Meta-Analyse zu Verbesserung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	406
Abbildung 226: Meta-Analyse zu Verschlechterung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	406
Abbildung 227: Meta-Analyse zu Verschlechterung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	407
Abbildung 228: Meta-Analyse zu Verbesserung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	407
Abbildung 229: Meta-Analyse zu Verbesserung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	408
Abbildung 230: Meta-Analyse zu Verschlechterung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	408

Abbildung 231: Meta-Analyse zu Verschlechterung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	409
Abbildung 232: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	509
Abbildung 233: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	509
Abbildung 234: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	510
Abbildung 235: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	511
Abbildung 236: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Rasse aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	512
Abbildung 237: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Rasse aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	512
Abbildung 238: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Region aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	513
Abbildung 239: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Region aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	514
Abbildung 240: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	515
Abbildung 241: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	515
Abbildung 242: Meta-Analyse zu Pyrexie (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ...	518
Abbildung 243: Meta-Analyse zu Pyrexie (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	518
Abbildung 244: Meta-Analyse zu Pyrexie (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	519
Abbildung 245: Meta-Analyse zu Bronchitis (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	520
Abbildung 246: Meta-Analyse zu Bronchitis (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	520

Abbildung 247: Meta-Analyse zu Nasopharyngitis (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	522
Abbildung 248: Meta-Analyse zu Nasopharyngitis (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	522
Abbildung 249: Meta-Analyse zu Nasopharyngitis (PT), stratifiziert nach Rasse aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	523
Abbildung 250: Meta-Analyse zu Nasopharyngitis (PT), stratifiziert nach Rasse aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	524
Abbildung 251: Meta-Analyse zu Vulvovaginale Candidose (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	526
Abbildung 252: Meta-Analyse zu Vulvovaginale Candidose (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	526
Abbildung 253: Meta-Analyse zu Vulvovaginale Candidose (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	527
Abbildung 254: Meta-Analyse zu Harnwegsinfekt (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	528
Abbildung 255: Meta-Analyse zu Harnwegsinfekt (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	529
Abbildung 256: Meta-Analyse zu Harnwegsinfekt (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	529
Abbildung 257: Meta-Analyse zu Harnwegsinfekt (PT), stratifiziert nach Region aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	531
Abbildung 258: Meta-Analyse zu Harnwegsinfekt (PT), stratifiziert nach Region aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	531
Abbildung 259: Meta-Analyse zu Harnwegsinfekt (PT), stratifiziert nach Region aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	532
Abbildung 260: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	534
Abbildung 261: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	535

Abbildung 262: Meta-Analyse zu Übelkeit (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	537
Abbildung 263: Meta-Analyse zu Übelkeit (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	537
Abbildung 264: Meta-Analyse zu Übelkeit (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	538
Abbildung 265: Meta-Analyse zu Flatulenz (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	539
Abbildung 266: Meta-Analyse zu Flatulenz (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	540
Abbildung 267: Meta-Analyse zu Flatulenz (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	540
Abbildung 268: Meta-Analyse zu Verbesserung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	542
Abbildung 269: Meta-Analyse zu Verbesserung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	543
Abbildung 270: Meta-Analyse zu Verbesserung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	544
Abbildung 271: Meta-Analyse zu Verbesserung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	544
Abbildung 272: Meta-Analyse zu Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	545
Abbildung 273: Meta-Analyse zu Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	546
Abbildung 274: Meta-Analyse zu Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	547
Abbildung 275: Meta-Analyse zu Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	547

Abbildung 276: Meta-Analyse zu Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	548
Abbildung 277: Meta-Analyse zu Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	549
Abbildung 278: Meta-Analyse zu Verbesserung Gedächtnisprobleme (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	550
Abbildung 279: Meta-Analyse zu Verbesserung Gedächtnisprobleme (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	550
Abbildung 280: Meta-Analyse zu Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	551
Abbildung 281: Meta-Analyse zu Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten).....	552
Abbildung 282: Meta-Analyse zu Verschlechterung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	553
Abbildung 283: Meta-Analyse zu Verschlechterung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)	553
Abbildung 284: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod)	627
Abbildung 285: Flow-Chart der Studie GS1489.....	671
Abbildung 286: Flow-Chart der Studie GS1490.....	683
Abbildung 287: Flow-Chart der Studie GS1844.....	697
Abbildung 288: Flow-Chart der Studie GS1878.....	710
Abbildung 289: Flow-Chart der Studie GS1961.....	722

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/b	Geboostert
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ACTG	AIDS Clinical Trials Group
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
ART	Antiretrovirale Therapie
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATV	Atazanavir
BIC	Bictegravir
BMI	Body Mass Index
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COBI	Cobicistat
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Trial Protocol)
CTR	Clinical Trials Register
DAIDS	Division of AIDS
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry)
eGFR (eGFR _{CG})	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate) (eGFR nach Cockcroft-Gault [Kreatinin-Clearance])
EKG	Elektrokardiogramm

Abkürzung	Bedeutung
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESDD	Early Study Drugs Discontinuation
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EVG	Elvitegravir
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
FDC	Fixed Dose Combination
FEM	Modell mit festen Effekten (Fixed Effects Model)
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HAART	Hochwirksame antiretrovirale Therapie (Highly Active Anti-retroviral Therapy)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HI-Virus/HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HIV-SI	HIV Symptom Index (HIV Symptoms Distress Module Index)
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
IAS-USA	International Antiviral Society-USA
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IDMC	Unabhängiges Daten-Monitoring Komitee (Independent Data Monitoring Committee)
INI	Integrase-Inhibitor
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRIS	Immunrekonstitutionssyndrom (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)
ITT	Intention-to-treat

Abkürzung	Bedeutung
IU	International Unit
IVRS/IWRS	Interaktives Sprach-/Webdialogsystem (Interactive Voice/Web Response System)
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KS	Kaposi-Sarkom
LLOQ	Lower Limit of Quantification
LOCF	Last Observation Carried Forward
MCS	Mentaler Summenscore (Mental Component Summary)
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MH	Mantel-Haenszel
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n.b.	Nicht berechenbar
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OR	Odds Ratio
PBMC	Periphere mononukleäre Blutzellen (Peripheral Blood Mononuclear Cells)
PCS	Körperlicher Summenscore (Physical Component Summary)
PEP	Postexpositionsprophylaxe
PI	Protease-Inhibitor
PK	Pharmakokinetik
POR	Peto Odds Ratio
PP	Per Protokoll
PrEP	Präexpositionsprophylaxe
PSQI	Pittsburg Schlafqualitäts-Index
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
REM	Modell mit zufälligen Effekten (Random Effects Model)
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	Bedeutung
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirin
RR	Relatives Risiko
RTV	Ritonavir
SAP	Statistischer Analyseplan
SBR	Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie (Stay on Baseline Regimen)
SD	Standardabweichung
SF-36 (v2)	Short Form 36 (Version 2)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate-Threshold-Effekts
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
TFV	Tenofovir
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UCLA SCTC GIT	University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZN	Zusatznutzen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Bictegravir (BIC)/Emtricitabin (FTC)/Tenofoviralfenamid (TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Gemäß Label wird Biktarvy® zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI), FTC oder Tenofovir (TFV) nachgewiesen worden sein (siehe Abschnitt 5.1).

Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden auf den Verweis des Weiteren zu beachtenden Abschnitts 5.1 verzichtet.

Dabei wird die interessierende und nutzenbewertungsrelevante **Patientenpopulation** nach antiretroviral nicht-vorbehandelten und antiretroviral vorbehandelten Patienten unterschieden, sodass sich zwei Teilpopulationen entsprechend des Behandlungsstatus ergeben.

Die zu bewertende **Intervention** ist die Fixkombination BIC/FTC/TAF (50 mg/200 mg/25 mg), die einmal täglich als Filmtablette unabhängig von einer Mahlzeit oral eingenommen wird.

Als **zVT** legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende Therapien für die zwei Teilpopulationen fest:

Tabelle 4-1: zVT des G-BA

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene	RPV ^a oder DTG ^b jeweils in Kombination mit FTC + TDF oder FTC + TAF oder ABC + 3TC
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene	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.

a: Zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL.
b: Die üblicherweise verwendete Dosierung beträgt einmal täglich eine Filmtablette (entsprechend 50 mg DTG). Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise Carbamazepin, Phenytoin oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) muss die Dosierung angepasst werden.
3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, RPV=Rilpivirin, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Da die zVT für antiretroviral vorbehandelte Patienten abhängig vom untersuchten Patientenkollektiv zu operationalisieren ist, hat der G-BA die zVT für antiretroviral vorbehandelte Patienten beim Beratungsgespräch zu Elvitegravir (EVG)/Cobicistat (COBI)/FTC/TAF entsprechend des Vorliegens einer Umstellungsindikation wie folgt festgelegt, was auch in der vorliegenden Bewertung zu BIC/FTC/TAF herangezogen wird:

Tabelle 4-2: Operationalisierung der zVT entsprechend des antiretroviral vorbehandelten Patientenkollektivs

Patientenpopulation	Operationalisierung der zVT
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, bei denen eine Umstellungsindikation – insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen – vorliegt	Wechsel auf 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.
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, bei denen keine Umstellungsindikation – insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen – vorliegt	Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand patientenrelevanter **Endpunkte** auf der Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT). Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Wirksamkeit
 - Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen)
 - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der Cluster of Differentiation 4 [CD4]-Zellzahl)
- Symptomatik z. B. anhand des HIV Symptom Index-Fragebogens (HIV-SI) oder des University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Fragebogens (UCLA SCTC GIT)¹

¹ Die patientenberichteten Fragebögen HIV-SI und UCLA SCTC GIT wurden zur Erfassung sowohl HIV-assoziiertes Symptomatik als auch Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen entwickelt; der UCLA SCTC GIT fokussiert dabei ausschließlich auf gastrointestinale Ereignisse. Während bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten über den Vergleich zu Baseline auch die Veränderung Krankheits-assoziiertes Symptome erfasst wird,

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität z. B. anhand des Short Form 36 (SF-36)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Mortalität
 - Ergänzend: Gesamtrate UE
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - UE Grad 3-4
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - UE von Interesse: Spezifische UE werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit ausgewählt. Zum anderen werden spezifische UE ausgewählt, die für das Krankheitsbild oder die in den Studien eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Da für das Krankheitsbild HIV keine UE spezifisch sind, beschränkt sich die Auswahl auf UE, die für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) beziehungsweise die zVT von besonderer Bedeutung sind.
 - Ergänzend: Erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS)-definierende Ereignisse (Centers for Disease Control and Prevention [CDC] Klasse C) (gemäß aktueller Europäischer Arzneimittelagentur [EMA]-Leitlinie)

Datenquellen

Die Identifizierung der für die Nutzenbewertung geeigneten Studien erfolgte über firmeninterne Informationsquellen der Gilead Sciences GmbH, eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie eine Studienregisterrecherche in den Portalen clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP).

Vorgelegt werden jeweils die Ergebnisse aus den Studienberichten inklusive Appendizes und zusätzlich post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen der relevanten Studien.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Einschlusskriterien für die einzuschließenden Studien wurden getrennt für die untersuchten Populationen wie folgt definiert:

ist bei antiretroviral vorbehandelten Patienten davon auszugehen, dass mittels HIV-SI und UCLA SCTC GIT primär Therapie-assoziierte Symptome und damit UE, respektive Nebenwirkungen qualitativ bewertet werden. Dies wird im Dossier über die Einstufung des HIV-SI und UCLA SCTC GIT in die Kategorie Symptomatik bei nicht-vorbehandelten Patienten und in die Kategorie UE bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten entsprechend berücksichtigt.

- Population:
 - Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene
 - Antiretroviral vorbehandelte Erwachsenejeweils mit einer HIV-1-Infektion. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein.
- Intervention: Einmal täglich 50 mg BIC, 200 mg FTC und 25 mg TAF
- Vergleichstherapie:
 - Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten: Einmal täglich 25 mg Rilpivirin (RPV)³ oder 50 mg Dolutegravir (DTG)² jeweils in Kombination mit einmal täglich 200 mg FTC und 245 mg Tenofoviridisoproxil (TDF) oder einmal täglich 200 mg FTC und 25 mg TAF oder einmal täglich 600 mg Abacavir (ABC) und 300 mg Lamivudin (3TC)
 - Antiretroviral vorbehandelte Patienten: Individuelle antiretrovirale Therapie (Operationalisierung abhängig vom Vorliegen einer Umstellungsindikation des untersuchten Patientenkollektivs, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1)
- Endpunkte: Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen), Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität, SUE, UE Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund von UE, UE von Interesse und ergänzend Gesamtrate UE sowie AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)
- Studientyp: RCT
- Studiendauer: ≥ 48 Wochen
- Publikationstyp: Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht

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

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

Die eingeschlossenen Studien wurden mittels CONSORT-Kriterien beschrieben und das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wurde gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des Zusatznutzens für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten wurden zwei relevante RCT identifiziert, die BIC/FTC/TAF mit zwei der vom G-BA festgelegten zVT-Alternativen direkt vergleichen: DTG in Kombination mit ABC/3TC (Studie GS-US-380-1489) bzw. DTG in Kombination mit FTC/TAF (Studie GS-US-380-1490). Es werden Ergebnisse zu allen relevanten Endpunkten zu Woche 48 für die Gesamtpopulation und getrennt nach Subgruppen dargestellt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens für antiretroviral vorbehandelte Patienten wurden drei RCT identifiziert, in der die Umstellung auf das zbAM BIC/FTC/TAF mit der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie (SBR) direkt verglichen wird (Studien GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 und GS-US-380-1961). SBR ist gemäß Festlegung des G-BA dann eine adäquate Operationalisierung der zVT der individuellen antiretroviralen Therapie, wenn bei den untersuchten Patienten keine Umstellungsindikation aus virologischen, verträglichkeitsbedingten oder sicherheitsrelevanten Gründen vorlag. Da im Vergleichsarm der drei Studien jeweils die Fortführung der bestehenden Therapie über mindestens 48 Wochen gefordert ist, kann zunächst grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass Patienten mit einer klinisch relevanten virologischen, verträglichkeitsbedingten oder sicherheitsrelevanten Umstellungsindikation keinesfalls in diese Studien eingeschlossen wurden – dies wäre sowohl medizinisch fragwürdig als auch ethisch nicht vertretbar. Eine virologische Umstellungsindikation lässt sich zudem ausschließen, da alle Patienten zum Zeitpunkt des Screenings und damit bei Einschluss in die Studie virologisch supprimiert waren. Vor diesem Hintergrund wäre somit davon auszugehen, dass in die Studien GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 und GS-US-380-1961 ausschließlich Patienten ohne Umstellungsindikation eingeschlossen wurden, womit die Operationalisierung der individuellen antiretroviralen Therapie die unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie ist – die Studien wären somit als grundsätzlich nutzenbewertungsrelevant einzustufen (siehe Tabelle 4-1). Demgegenüber können in Studien, in denen sowohl eine Randomisierung auf eine experimentelle Therapie als auch SBR erfolgen kann, zwar keine Patienten mit einer medizinischen Umstellungsindikation eingeschlossen werden – gleichzeitig ist jedoch davon auszugehen, dass die Patienten, die an einer solchen Studie teilnehmen, den grundsätzlichen Wunsch oder aber zumindest ein grundsätzliches Interesse an einer neuen Therapie haben. Somit ließe sich bereits die Teilnahme an der Studie als solche potentiell als patientenseitiger Umstellungswunsch interpretieren – und dieser stellt nach Auffassung des G-BA im Verfahren zu FTC/TDF/RPV eine Umstellungsindikation dar. Damit wären die Studien aufgrund der nicht umgesetzten zVT als nicht nutzenbewertungsrelevant einzustufen (siehe Tabelle 4-1). Für zwei der untersuchten Studien liegen zudem Baseline-Daten aus dem HIV-SI vor, die zeigen, dass ein erheblicher Anteil der Patienten im SBR-Arm (über 35%) als störend empfundene Symptome beziehungsweise Nebenwirkungen unter ihrer bisherigen Behandlung aufwies; da die Patienten virologisch supprimiert waren, ist das Vorliegen von HIV-assoziierten Symptomen nahezu auszuschließen und es ist somit davon auszugehen, dass es sich um Nebenwirkungen der aktuellen Therapie handelt. Eine Interpretation der vom Patienten als störend empfundenen Symptome als Nebenwirkungen ist gleichbedeutend mit dem Vorliegen einer

Umstellungsindikation, was wiederum bedeutet, dass die zVT bei einem erheblichen Anteil der eingeschlossenen Patienten nicht umgesetzt wurde. Bei der dritten Studie wurden zwar keine patientenberichteten Instrumente eingesetzt, jedoch kann auch bei dieser Studie aus den oben genannten Gründen davon ausgegangen werden, dass Patienten eingeschlossen wurden, die einen grundsätzlichen Umstellungswunsch und entsprechend eine Umstellungsindikation aufweisen. Da Studien im Vergleich zur unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie außerdem nicht geeignet sind, um eine ausgewogene und belastbare Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit des zbAM vorzunehmen und die Bewertung der Wirksamkeit aufgrund der bereits vorliegenden virologischen Suppression der Patienten nur eingeschränkt möglich ist, werden diese Studien als nicht nutzenbewertungsrelevant bewertet (Details hierzu siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit werden die Studien somit zwar vollumfänglich dargestellt, jedoch nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Es werden Ergebnisse sowohl zur Gesamtpopulation als auch zu Subgruppen zu Woche 48 dargestellt. Alle in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen Studien waren RCT und entsprechen demnach Evidenzstufe Ib.

Im Folgenden wird die Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zusammenfassend dargestellt. Dabei werden nur die Endpunkte berücksichtigt, für die ein Zusatznutzen beziehungsweise ein geringerer Nutzen durch BIC/FTC/TAF festgestellt wurde. Für diese Endpunkte werden die Ergebnisse in der Gesamtpopulation und – sofern fazitrelevant – zusätzlich Ergebnisse in Subgruppen dargestellt.

Tabelle 4-3: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT (ABC/DTG/3TC und DTG+FTC/TAF) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten

Zusatznutzen durch BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT	Geringerer Nutzen durch BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT
Morbidität	
<ul style="list-style-type: none"> • Verschlechterung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI) <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN RR: 0,63 [0,41; 0,97], p=0,0354^a • Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI) <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN RR: 1,58 [1,14; 2,18], p=0,0055^a • Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI) <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN RR: 0,54 [0,35; 0,83], p=0,0047^a • Verbesserung/Verschlechterung Kopfschmerzen (HIV-SI) <u>Gesamt:</u> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN RR: 1,43 [1,10; 1,88], p=0,0084^a RR: 0,61 [0,38; 1,00], p=0,0478^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI) <u>CD4-Zellzahl zu Baseline \geq200 Zellen/μL:</u> Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen (Ausmaß: gering) RR: 0,42 [0,22; 0,77], p=0,0053^b

Zusatznutzen durch BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT	Geringerer Nutzen durch BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT
Unerwünschte Ereignisse	
<ul style="list-style-type: none"> • Therapieabbrüche aufgrund von UE <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN POR: 0,13 [0,02; 0,96], p=0,0453^a • Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) <u>Ausgangsviruslast <100.000 Kopien/mL:</u> Hinweis auf einen geringen ZN RR: 0,59 [0,40; 0,87], p=0,0081^a • Angst (PT) <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen beträchtlichen ZN POR: 0,21 [0,08; 0,55], p=0,0016^b • Hautausschlag (PT) <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN RR: 0,34 [0,12; 0,92], p=0,0338^b • Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC) <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN RR: 0,74 [0,61; 0,89], p=0,0015^a 	
<p>a: Ergebnis aus dem Vergleich von BIC/FTC/TAF mit ABC/DTG/3TC b: Ergebnis aus dem Vergleich von BIC/FTC/TAF mit DTG+FTC/TAF 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, CD4=Cluster of Differentiation 4, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, HIV-SI=HIV Symptom Index, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralfenamid, UE=Unerwünschtes Ereignis, ZN=Zusatznutzen, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	

Tabelle 4-4: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT (SBR) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten

Zusatznutzen durch BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT	Geringerer Nutzen durch BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT
Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen	
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Das Leitlinien-definierte Ziel der antiretroviralen Therapie ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Sowohl die virologische als auch immunologische Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie ist somit Grundvoraussetzung für das Erreichen des elementaren Therapieziels, und entsprechend hoch

ist die Bedeutung dieser beiden Parameter. Ebenfalls Leitlinien-gemäß ist dabei die zuverlässige Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg. In diesem Zusammenhang sind vor allem auch die Verträglichkeit, das Langzeitsicherheitsprofil und die Adhärenz-unterstützende Convenience der Therapie und damit das subjektive, idealerweise symptomfreie Befinden des Patienten besonders wichtig. Da Nebenwirkungen – insbesondere Nebenwirkungen, die den HIV-Infizierten hinsichtlich seiner Lebensqualität maßgeblich beeinträchtigen – einen erheblichen Einfluss auf diese dringend notwendige zuverlässige Einnahme (und damit auch auf das Risiko von Resistenzen und virologischem Versagen) haben, ist auch eine Minimierung der Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie von besonderer Bedeutung für die Erreichung der Therapieziele und den dauerhaften Therapieerfolg.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde anhand von patientenrelevanten und validen Endpunkten gezeigt, dass BIC/FTC/TAF direkte patientenrelevante Vorteile im Vergleich zur zVT aufweist:

So zeigt BIC/FTC/TAF bei den Endpunkten Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen) und Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) eine zur zVT vergleichbare Wirkung und stellt somit eine hoch wirksame und relevante neue Therapieoption für HIV-infizierte Erwachsene dar.

Bei den weiteren Morbiditätseindpunkten zeigen sich bei der Symptomatik fast ausschließlich Vorteile in einzelnen Kategorien des HIV-SI unter einer Therapie mit BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT: Vorteile und somit Hinweise auf einen geringen Zusatznutzen (jeweils in der Gesamtpopulation) zeigen sich hierbei in den Analysen zu Fatigue oder Energieverlust (Verschlechterung), Schwindelgefühl oder Benommenheit (Verbesserung) und Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (Verschlechterung); außerdem zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich Kopfschmerzen (Verbesserung/Verschlechterung). Diese Bewertung korreliert mit der verfügbaren klinischen Evidenz sowie den Real-life-Daten zu DTG und ist damit sowohl nachvollziehbar als auch belastbar: So wurde vielfach beschrieben, dass DTG (insbesondere auch in Verbindung mit ABC) häufig mit neuropsychiatrischen Nebenwirkungen assoziiert ist – hier insbesondere Schlaflosigkeit/Schlafstörungen und Schwindel. Lediglich in der Analyse zu Verändertes Aussehen des Körpers wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme zeigt sich bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥ 200 Zellen/ μ L ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit dem Ausmaß gering – allerdings erscheint hier sowohl der Zusammenhang mit der CD4-Zellzahl zu Baseline als auch die Assoziation mit BIC/FTC/TAF fraglich.

Im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich aus den vorliegenden Daten weder Vorteile noch Nachteile von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT.

Die Nebenwirkungen einer Therapie sind nicht nur direkt patientenrelevant, sondern stellen in der antiretroviralen Therapie durch ihren Einfluss auf die Adhärenz auch die Basis für den virologischen und immunologischen Therapieerfolg dar; entsprechend hoch ist die Patientenrelevanz von Nebenwirkungen. Durch die bessere Verträglichkeit sinkt auch das

Risiko für eine nebenwirkungsbedingte Umstellung und damit steigt die Persistenz der Therapie – dies ist insbesondere angesichts des hohen Anteils von Patienten, die ihre antiretrovirale Therapie bereits im ersten Jahr wechseln (müssen), ein relevanter Aspekt. Der langfristige Verbleib auf einem Regime, zumal wenn es sich um die Initialtherapie handelt, ist wichtig: Frühe und häufige Therapiewechsel schränken die noch zur Verfügung stehenden Therapieoptionen immer weiter ein; zudem erhöhen sich Komplexität und Kosten der nachfolgend eingesetzten Regime, was wiederum das Risiko der Nicht-Adhärenz steigert. Darüber hinaus zeigen Daten, dass mit zunehmender Dauer der viralen Suppression die Wahrscheinlichkeit für einen virologischen Rebound sinkt. Dabei ist bei einer chronischen Erkrankung mit lebenslanger Therapie gerade auch die Langzeit-Verträglichkeit von besonderer Bedeutung – dies insbesondere bei der HIV-Infektion, da die durch HIV verursachte chronische Inflammation eine bedeutende Rolle in der Entstehung und Progression nicht-AIDS-assoziierter Erkrankungen spielt, und HIV-Infizierte im Vergleich zur nicht-HIV-infizierten Gesamtpopulation ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assozierte Komorbiditäten aufweisen. Diese sind bei HIV-Infizierten im Vergleich zu Nicht-HIV-Infizierten häufiger und treten tendenziell früher auf.

Auch im Hinblick auf Nebenwirkungen weist BIC/FTC/TAF Vorteile gegenüber der zVT auf: So zeigt sich hinsichtlich Therapieabbrüche aufgrund von UE ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation, desgleichen in der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Die klinische Relevanz der gastrointestinalen Nebenwirkungen zeigt sich hierbei in der Tatsache, dass bei zwei der vier Patienten, die die Therapie mit der zVT ABC/DTG/3TC aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben, mindestens ein Ereignis gastrointestinaler Natur waren (ein Patient brach die Therapie aufgrund einer chronischen Pankreatitis und Steatorrhoe ab, ein weiterer Patient brach die Therapie aufgrund von Übelkeit [und generalisiertem Hautausschlag] ab). Das Ergebnis bestätigt die bereits vorliegende klinische Evidenz und erscheint damit sowohl plausibel als auch belastbar: Gastrointestinale Nebenwirkungen, darunter vor allem Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen, werden unter ABC-haltigen Arzneimitteln häufig berichtet. Des Weiteren besteht in der SOC Psychiatrische Erkrankungen bei dem Preferred Term (PT) Angst ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation, für den PT Hautausschlag zeigt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort besteht ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen in der Subpopulation der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/mL.

Zwar zeigte sich hinsichtlich SUE im Vergleich zur zVT DTG+FTC/TAF ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass kein einziges als schwerwiegend eingestuftes UE bei mehr als drei Patienten auftrat und dass sich keinerlei Muster oder Häufung bestimmter Ereignisse einer Klasse abzeichnet, auf die der Unterschied zurückzuführen ist, weder unter BIC/FTC/TAF noch unter DTG+FTC/TAF. Der signifikante Unterschied zwischen den Behandlungen scheint somit auf eine Kumulation einiger geringer numerischer Unterschiede hinsichtlich einzelner PT zurückzuführen zu sein, was jedoch keine Aussage auf eine geringere Verträglichkeit unter BIC/FTC/TAF im Vergleich zu DTG+FTC/TAF erlaubt. Insgesamt wurden lediglich zwei SUE unter BIC/FTC/TAF (keines unter DTG+FTC/TAF)

als mit der Studienbehandlung assoziiert eingestuft. Auch der Abgleich der Art der SUE dieser Studie mit den in der Studie GS1489 aufgetretenen Ereignissen zeigt keinerlei Häufung bestimmter Ereignisse unter BIC/FTC/TAF – ganz im Gegenteil treten lediglich vier PT unter BIC/FTC/TAF sowohl in der einen als auch der anderen Studie auf. Eine tatsächliche Assoziation der SUE mit dem zbAM erscheint vor diesem Hintergrund fraglich und ist medizinisch zudem nicht plausibel. Entsprechend kann aus diesem Ergebnis kein Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet werden. Dies wird auch durch den Vorteil von BIC/FTC/TAF hinsichtlich Therapieabbrüche aufgrund von UE bestätigt.

Ableitung eines Gesamt-Zusatznutzens für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl im Hinblick auf die Morbidität (Symptomatik) als auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils deutliche Vorteile für BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT.

Hinsichtlich des wichtigsten Ziels einer antiretroviralen Therapie – virologische Suppression – weist BIC/FTC/TAF gegenüber der zVT eine vergleichbare Wirksamkeit auf und stellt somit eine hoch wirksame und relevante neue Therapieoption für HIV-infizierte Erwachsene dar, auch im Hinblick auf Immunologische Wirksamkeit.

Bei der Symptomatik zeigen sich unter BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT diverse signifikante Vorteile hinsichtlich neuropsychiatrischer Nebenwirkungen, die mit bereits verfügbarer Evidenz zur zVT klar korrelieren; dem gegenüber steht lediglich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von BIC/FTC/TAF in einer Subpopulation, das nicht medizinisch nachvollziehbar oder plausibel ist. Im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil zeigen sich im Wesentlichen gastrointestinale Vorteile, die sich auch in einer geringeren Rate an Therapieabbrüchen aufgrund UE widerspiegeln.

Insgesamt erweist sich eine Therapie mit BIC/FTC/TAF als sehr gut verträglich. Zwar zeigte sich hinsichtlich SUE ein signifikanter Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF, dieser ist aber nach genauer Prüfung medizinisch nicht plausibel und kann nicht als geringerer Nutzen hinsichtlich der Verträglichkeit gewertet werden: So tritt kein PT bei mehr als drei Patienten auf und die unter BIC/FTC/TAF erfassten SUE unterscheiden sich zwischen den beiden Studien zudem deutlich; des Weiteren bestätigt der signifikante Vorteil bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE die Irrelevanz der Ergebnisse bei den SUE. Insgesamt verbleiben somit ausschließlich deutliche Vorteile, die eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung und auch einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen dar.

Zusammengefasst erweist sich BIC/FTC/TAF als eine hochwirksame neue Therapieoption, die deutliche Vorteile im Hinblick auf Symptomatik und Verträglichkeit im Vergleich zur zVT aufweist. Diese Vorteile sind vor allem in den Kontext der lebenslang notwendigen Therapie zu setzen, da sie von besonderer Bedeutung für die Erreichung der Therapieziele und den dauerhaften Therapieerfolg sind.

Insgesamt wird für das zbAM in der Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Population daher ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten vorliegen, die eine adäquate und belastbare Bewertung der Wirksamkeit, gesundheitsgezogenen Lebensqualität sowie der Sicherheit und Verträglichkeit des zbAM im Vergleich zur zVT bei antiretroviral vorbehandelten Patienten erlauben, wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** für BIC/FTC/TAF abgeleitet.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT. Gemäß Label wird BIC/FTC/TAF zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein [1].

Patientenpopulation

Die gemäß Indikation zugelassene Patientenpopulation umfasst Erwachsene mit HIV-1-Infektion. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein. Dabei wird nach antiretroviral nicht-vorbehandelten und antiretroviral vorbehandelten Patienten unterschieden, sodass sich zwei Teilpopulationen entsprechend des Behandlungsstatus ergeben.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Fixkombination BIC/FTC/TAF. BIC/FTC/TAF wird einmal täglich als Filmtablette unabhängig von einer Mahlzeit oral eingenommen und enthält 50 mg des INI BIC sowie 200 mg FTC und 25 mg TAF (jeweils ein nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor [NRTI]).

Vergleichstherapie

Als zVT für die **antiretroviral nicht-vorbehandelte Patientenpopulation** wurden vom G-BA folgende Therapien festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 22. November 2017) [2]:

- RPV oder DTG² jeweils in Kombination mit FTC + TDF oder FTC + TAF oder ABC + 3TC

RPV kommt entsprechend der Zulassung nur für Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA)-Kopien/mL in Frage [4].

Der Festlegung des G-BA zu den zVT für die antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten wird gefolgt.

Für **antiretroviral vorbehandelte Patienten** wurde vom G-BA folgende zVT festgelegt:

- 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.

Aus dem Wortlaut der zVT folgt, dass sich eine individuelle antiretrovirale Therapie aus Vorbehandlung und Umstellungsindikation ergibt – um die Therapie der Vorgabe folgend zu individualisieren, sind antiretroviral vorbehandelte Patienten mit einer Umstellungsindikation also auf eine entsprechend der patientenindividuellen Voraussetzungen zu bestimmende Wechseloption umzustellen. Die Umstellungsindikation ist dabei definiert als „insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“.

Im Umkehrschluss ist bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, eine Umstellung zur Therapieindividualisierung also medizinisch nicht notwendig – folglich entspricht in diesem Fall die unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie einer individuellen antiretroviralen Therapie und damit der festgelegten zVT.

Die zVT für antiretroviral vorbehandelte Patienten ist somit abhängig vom untersuchten Patientenkollektiv zu operationalisieren, entsprechend hat der G-BA beim Beratungsgespräch zu EVG/COBI/FTC/TAF wie folgt festgelegt [5]:

² Die üblicherweise verwendete Dosierung beträgt einmal täglich eine Filmtablette (entsprechend 50 mg DTG). Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise Carbamazepin, Phenytoin oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) muss die Dosierung angepasst werden [3].

- Die zVT für Patienten mit Umstellungsindikation ist ein Wechsel, respektive das Angebot einer Wechseloption auf die jeweilige individuelle antiretrovirale Therapie. Diese kann für die jeweiligen Patienten a priori, d. h. vor der Randomisierung, für die individuelle Umstellungsindikation in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel festgelegt werden.
- Die zVT für Patienten ohne Umstellungsindikation ist die unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, da bei diesen Patienten davon auszugehen ist, dass die bestehende Therapie bereits adäquat individualisiert ist.

Dieses Vorgehen ist auf BIC/FTC/TAF übertragbar; zusammenfassend ergibt sich die zVT für die antiretroviral vorbehandelte Patientenpopulation einschließlich der Operationalisierung somit wie folgt:

Tabelle 4-5: zVT für antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten

Patientenpopulation	zVT
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene	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.
<i>Operationalisierung der zVT entsprechend des antiretroviral vorbehandelten Patientenkollektivs:</i>	
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, bei denen eine Umstellungsindikation – insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen – vorliegt	Wechsel auf 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.
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, bei denen keine Umstellungsindikation – insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen – vorliegt	Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie
zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Der Festlegung des G-BA zu den zVT für die antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten wird gefolgt.

Endpunkte

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

- Wirksamkeit

- Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen)
- Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- Symptomatik z. B. anhand des HIV-SI oder des UCLA SCTC GIT¹
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität z. B. anhand des SF-36
- UE
 - Mortalität
 - Ergänzend: Gesamtrate UE
 - SUE
 - UE Grad 3-4
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - UE von Interesse: Spezifische UE werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit ausgewählt. Zum anderen werden spezifische UE ausgewählt, die für das Krankheitsbild oder die in den Studien eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Da für das Krankheitsbild HIV keine UE spezifisch sind, beschränkt sich die Auswahl auf UE, die für das zbAM beziehungsweise die zVT von besonderer Bedeutung sind.
 - Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie [6])

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-6: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von BIC/FTC/TAF zur zVT bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein.	1	<ul style="list-style-type: none"> • HIV-negative Personen • Kinder und Jugendliche • Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene 	1
Intervention	Einmal täglich 50 mg BIC, 200 mg FTC und 25 mg TAF	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	RPV oder DTG jeweils in Kombination mit FTC + TDF oder FTC + TAF oder ABC + 3TC in der jeweils zugelassenen Dosierung und gemäß Fachinformation.	3	Andere Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen) • Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) • Symptomatik z. B. anhand des HIV-SI oder des UCLA SCTC GIT^a • Gesundheitsbezogene Lebensqualität z. B. anhand des SF-36 • UE 	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien (Beobachtungsstudien, nicht-interventionelle Studien, einarmige Studien, nicht-vergleichende Studien)	5
Studiendauer	≥48 Wochen	6	<48 Wochen	6

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> • Review-Artikel • Case Reports • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Studienregistereintrag in dem keine Ergebnisse verfügbar sind • Jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden 	7
<p>a: Bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten werden Fragebögen wie der HIV-SI oder der UCLA SCTC GIT als Instrumente zur Erfassung der Symptomatik eingestuft (siehe Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, CD4=Cluster of Differentiation 4, CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HIV-SI=HIV Symptom Index, INI=Integrase-Inhibitor, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RPV=Rilpivirin, SF-36=Short Form 36, TAF=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, TFV=Tenofovir, UCLA SCTC GIT=University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract, UE=Unerwünschtes Ereignis</p>				

Tabelle 4-7: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von BIC/FTC/TAF zur zVT bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein.	1	<ul style="list-style-type: none"> • HIV-negative Personen • Kinder und Jugendliche • Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene 	1
Intervention	Einmal täglich 50 mg BIC, 200 mg FTC und 25 mg TAF	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	Individuelle antiretrovirale Therapie	3	Andere Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen) • Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) • Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität z. B. anhand des SF-36 • UE^a 	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Studientyp	RCT	5	Nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien (Beobachtungsstudien, nicht-interventionelle Studien, einarmige Studien, nicht-vergleichende Studien)	5
Studiendauer	≥48 Wochen	6	<48 Wochen	6
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> • Review-Artikel • Case Reports • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Studienregistereintrag in dem keine Ergebnisse verfügbar sind • Jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden 	7

a: Bei antiretroviral vorbehandelten Patienten werden Fragebögen wie der HIV-SI oder der UCLA SCTC GIT als Instrumente zur Erfassung von UE eingestuft (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

BIC=Bictegravir, CD4=Cluster of Differentiation 4, CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, FTC=Emtricitabin, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HIV-SI=HIV Symptom Index, INI=Integrase-Inhibitor, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SF-36=Short Form 36, TAF=Tenofovirafenamid, TFV=Tenofovir, UCLA SCTC GIT=University of California, Los Angeles, Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract, UE=Unerwünschtes Ereignis

Begründung der Wahl der Einschlusskriterien für Studien mit dem zbAM

Population

Die Patientenpopulation ergibt sich aus dem Wortlaut der Zulassung für BIC/FTC/TAF. Gemäß Label wird BIC/FTC/TAF zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein.

Die Teilpopulationen der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten erwachsenen Patienten werden separat betrachtet.

Intervention

Das Kriterium der Intervention ergibt sich aus dem zbAM BIC/FTC/TAF, das laut Fachinformation einmal täglich oral eingenommen wird und die folgenden Substanzen enthält: 50 mg BIC, 200 mg FTC und 25 mg TAF. Die Einnahme von BIC/FTC/TAF kann unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen.

Vergleichstherapie

Für antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte erwachsene Patienten hat der G-BA am 22. November 2017 die nachfolgenden zVT festgelegt [2].

- Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten: RPV³ oder DTG² in Kombination mit ABC + 3TC oder FTC + TDF oder FTC + TAF

Die zugelassene Dosierung beträgt einmal täglich 25 mg RPV oder einmal täglich 50 mg DTG jeweils in Kombination mit 200 mg FTC und 245 mg TDF bzw. 25 mg TAF oder 600 mg ABC und 300 mg 3TC.

- Antiretroviral vorbehandelte Patienten: 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

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

Studientyp

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

Studiendauer

Das Kriterium der Mindeststudiendauer ergibt sich aus der Leitlinie der EMA [6], die eine Bewertung des primären Endpunkts (Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL) nach 48 Wochen als adäquat einstuft.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten, die mit einem Virus infiziert sind, das keine Resistenz-assoziierten Mutationen aufweist, gemäß EMA-Leitlinie gleichzusetzen sind:

“In this guidance document, the term treatment naïve refers to patients who have not previously received antiretroviral therapy, and who are infected with HIV without mutations conferring drug resistance in their major viral populations, as determined by standard genotypic assays (i.e. virus that is predicted to be fully susceptible to antiretroviral drugs of all classes)” [6].

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

³ Zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL [4].

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.

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

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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 Unternehmen 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.

Die Studienregistersuche wird in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) sowie über das ICTRP Search Portal (Suchportal der Weltgesundheitsorganisation [WHO]: apps.who.int/trialsearch) durchgeführt. Es wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zbAM BIC/FTC/TAF im Vergleich mit der jeweiligen zVT gesucht.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT mit dem zbAM BIC/FTC/TAF, die einen direkten Vergleich mit der jeweiligen zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

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

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.

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V werden dabei folgende Aspekte bewertet [7]:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

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

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

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer

Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ bzw. STROBE-Statements⁶ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

In die Bewertung einfließende Studien werden anhand von Design-Charakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Interventionen, primäres Zielkriterium und relevante sekundäre Zielkriterien) beschrieben. Die Beschreibung der Design-Charakteristika deckt die im CONSORT-Statement angegebenen Items 2b bis 14 ab. Darüber hinaus wird der

⁴ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁵ 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.

⁶ 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.

Patientenfluss in den Einzelstudien mithilfe der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Nicht-randomisierte Studien werden anhand des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements beschrieben.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Relevante demografische Charakteristika zu Baseline umfassen

- Alter,
- Geschlecht,
- Body Mass Index (BMI) und
- Rasse.

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden, sofern verfügbar,

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

beschrieben. Darüber hinaus werden die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (eGFR_{CG}; Kreatinin-Clearance) zu Baseline, HIV/HBV (Hepatitis-B-Virus)-Koinfektion sowie HIV/HCV (Hepatitis-C-Virus)-Koinfektion und die Disposition der Patienten mit Angabe der Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Studie oder der Behandlung beschrieben. Der Patientenfluss der Studien wird in einem Flow-Chart dargestellt.

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

- Wirksamkeit:
 - Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen)
 - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- Nur antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten: Symptomatik anhand des
 - HIV-SI
 - UCLA SCTC GIT
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des
 - SF-36
 - Pittsburg Schlafqualitäts-Index (PSQI)
- UE:
 - Mortalität
 - Ergänzend: Gesamtrate UE
 - SUE
 - UE Grad 3-4
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - UE von Interesse:

Spezifische UE für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit wie folgt ausgewählt [8]:

- UE bei $\geq 3\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC)
- SUE bei $\geq 1\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC)

Zum anderen werden spezifische UE ausgewählt, die für das Krankheitsbild oder die in den Studien eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Da für das Krankheitsbild HIV keine UE spezifisch sind, beschränkt sich die Auswahl auf UE, die für das zBAM beziehungsweise die zVT von besonderer Bedeutung sind:

- SOC Psychiatrische Erkrankungen und SOC Erkrankungen des Nervensystems: UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen, darunter vor allem Schlaflosigkeit/-störung, abnorme Träume und Depression werden für DTG-haltige Arzneimittel sehr häufig beschrieben. Auch UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems, hier insbesondere Kopfschmerz und Schwindel, treten unter DTG-haltigen Arzneimitteln gemäß Fachinformation und klinischer Evidenz, sehr häufig oder häufig auf – dies insbesondere auch in Kombination mit ABC [3, 9-11]. In Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag zeigen sich bei Patienten unter DTG-Therapie sowohl höhere Raten an psychiatrischen und zentralnervösen Nebenwirkungen als auch höhere Abbruchraten aufgrund von psychiatrischen und zentralnervösen UE als in den vorliegenden klinischen Studien [9, 10, 12-15].
- SOC Gastrointestinale Nebenwirkungen: UE aus der SOC Gastrointestinale Nebenwirkungen werden sowohl unter ABC/3TC als auch DTG sehr häufig oder häufig beschrieben – dies sowohl in den jeweiligen Fachinformationen [3, 11, 16] als auch in Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag [12, 14, 15].

Weitere interessierende UE in Zusammenhang mit der zVT bei antiretroviral vorbehandelten Patienten können erst nach Vorliegen des Studienpools und somit den konkreten Kontrollbehandlungen für diese Teilpopulation definiert werden.

- Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie [6])
- Nur antiretroviral vorbehandelte Patienten: UE anhand des
 - HIV-SI
 - UCLA SCTC GIT

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

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

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz (MD) berechnet. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen wird – sofern keine Responderanalysen durchgeführt werden können – zur Abschätzung der klinischen Relevanz des Unterschieds zusätzlich die standardisierte MD (SMD) mittels Hedges' g berechnet [17]. Dazu wird die Lage des Konfidenzintervalls (KI) in Bezug auf die Irrelevanzgrenze von 0,2 betrachtet [17].

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

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

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

Morbidität

Grundsätzlich ist die Erhebung von klinischen Endpunkten zu Mortalität und Morbidität in klinischen Studien aufgrund der großen virologischen und immunologischen Therapieerfolge seit Einführung der hochwirksamen antiretroviralen Therapie zunehmend impraktikabel. Das Fortschreiten der Erkrankung wird durch die antiretrovirale Therapie so stark verlangsamt, dass eine unverhältnismäßig lange Beobachtungszeit in klinischen Studien nötig wäre, um klinische Endpunkte wie Morbidität und Mortalität adäquat zu erfassen. Die Ereignishäufigkeiten bei normaler Studiendauer von 48 und 96 Wochen oder selbst 144 Wochen sind nicht ausreichend. Klinische Endpunkt-Studien sind vor diesem Hintergrund kaum mehr möglich: Zum einen ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis auf einem Regime zu belassen, wenn dies gegebenenfalls durch eine Therapieumstellung verhindert werden könnte, zum anderen stellen sowohl die erforderliche Studiendauer als auch die notwendige Patientenzahl praktische Hindernisse dar. Die klare Korrelation zwischen den Surrogatparametern CD4-Zellzahl und Viruslast und den entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitäts-Endpunkten ist in klinischen Studien vielfach validiert worden [18, 19]. Entsprechend werden Zulassungsstudien im HIV-Bereich seit 1997 im Grunde ausnahmslos unter Verwendung der im Folgenden beschriebenen Surrogate durchgeführt.

Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen)

Wie auch bereits durch den G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) festgestellt, ist die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich unbestritten und der primäre Endpunkt Virologische Wirksamkeit wird in der Gesamtschau der nachfolgend aufgeführten Argumente als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ eingeschätzt [20-22]. Als Gründe für die Einschätzung des Endpunktes Viruslast als valides Surrogat stützt sich das IQWiG auf folgende Punkte:

- Arzneimittelstudien, die auf die Reduzierung der Viruslast ausgerichtet waren, führten im Behandlungsalltag zu einer dramatischen Verbesserung der Prognose für HIV-Patienten hinsichtlich Überleben und Ausbruch der Erkrankung.
- Das biologische Modell ist plausibel.
- Die Korrelation zwischen der individuellen Veränderung der Viruslast und dem Risiko für „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ ist sehr deutlich [18].
- Auch Daten auf Studienebene (Meta-Regressionen) widersprechen dieser Assoziation nicht, auch wenn eine klare Korrelation zwischen den Effekten auf das Surrogat und den Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ kaum gegeben ist. Bei diesen Studien wird der Zusammenhang wahrscheinlich durch den Einschluss vieler Nichtunterlegenheitsstudien (nahe am Nullpunkt) verwässert. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzens für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ auf Basis des Surrogats nicht quantifiziert werden.

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

Der von EMA und der Food and Drug Administration (FDA) empfohlene primäre Endpunkt in klinischen Studien zu antiretroviralen Produkten bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten ist der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze zu Woche 48 [6, 23]. Da die Patienten bei Einschluss in die Studie ein replizierendes Virus und damit eine nachweisbare Viruslast aufweisen, ist der virologische Endpunkt von Interesse der virologische Erfolg, sprich die Anzahl der Patienten, die durch die antiretrovirale Therapie virologisch supprimiert werden. Dabei hat die zeitliche Dynamik des Viruslastabfalls eine erhebliche Bedeutung: Leitlinien-gemäß sollte die Viruslast drei, bei hoher Ausgangsviruslast spätestens jedoch sechs Monate nach dem Beginn einer antiretroviralen Therapie unter der Nachweisgrenze sein, anderenfalls sollte eine Umstellung der Therapie in Betracht gezogen werden. Hintergrund dieser Empfehlung ist das bei viraler Replikation potentiell immer vorhandene Risiko einer Resistenzentwicklung: So lange das Virus repliziert und der Patient nicht virologisch supprimiert ist, können Resistenzen selektiert werden. Zudem zeigen Daten, dass die Dauerhaftigkeit einer Therapie mit der Dynamik des Viruslastabfalls korreliert: Je schneller und tiefer die Viruslast abfällt, desto dauerhaft wirksamer die Therapie [24-27]. Vor diesem Hintergrund hat Virologisches Ansprechen zu Woche 48 im Grunde eine mindestens ebenso große Bedeutung wie Virologisches Ansprechen zu Woche 96.

Antiretroviral vorbehandelte Patienten: Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen)

Anders als bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten empfiehlt die FDA in klinischen Studien zu antiretroviralen Produkten bei antiretroviral vorbehandelten, virologisch supprimierten Patienten mittlerweile den Anteil der Patienten mit einer Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze zu Woche 48 als primären Endpunkt [23]. Da die Patienten bei Einschluss in die Studie bereits virologisch supprimiert (Viruslast < Nachweisgrenze) sind, wird als virologischer Endpunkt von Interesse nicht mehr der bereits bestehende virologische Erfolg, sondern das Virologische Versagen, sprich die Anzahl der Patienten, die unter der

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

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

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status; die Veränderung der CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt die immunologische Wirksamkeit unter einer antiretroviralen Therapie. Neben dem virologischen Ansprechen, erfasst durch die Viruslast, sollte auch immer die CD4-Zellzahl untersucht und bewertet werden. Dies wird auch vom G-BA so empfohlen [28]:

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

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

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

„Effects on absolute CD4+ T-cell count, and the CD4 percentage, should always be documented, as well as response (virological response and immune recovery) by baseline CD4+ cell strata.“ [6]

Marschner et al. untersuchten [29] den Zusammenhang zwischen HI-Viruslast bzw. CD4-Zellzahl und Krankheitsprogression. Dabei zeigte sich, dass ein Anstieg der CD4-Zellzahl vs. Baseline um 100 Zellen/ μ L bis Woche 24 mit einem 60% geringeren Risiko einer Krankheitsprogression verbunden ist (95%-KI: 51%-64%, $p < 0,001$).

In einer Meta-Analyse von 15 Studien zeigen Hill et al. [30] einen signifikanten Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Veränderung von CD4-Zellzahl und patientenrelevanten Endpunkten wie „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“.

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

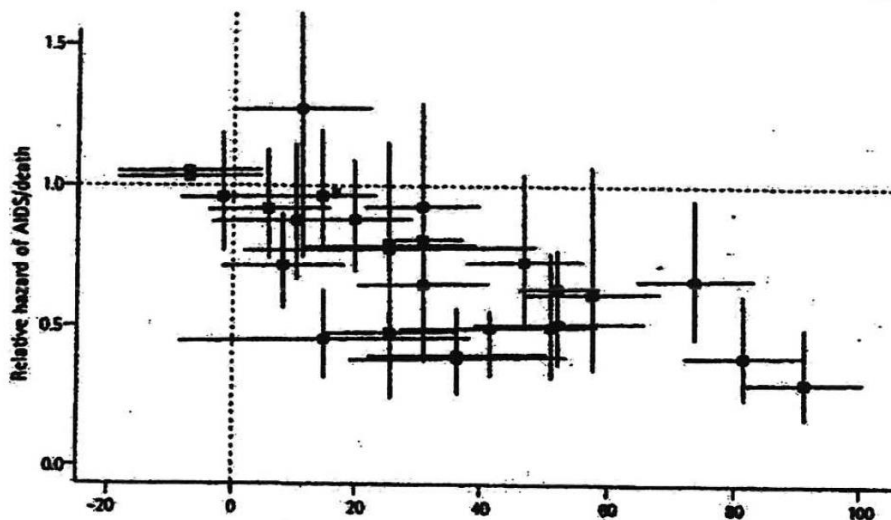


Abbildung 1: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod)

Quelle: [30]

AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom

Die CD4-Zellzahl ist ein Surrogat für den immunologischen Status, das zuverlässig die Abschätzung des individuellen Risikos, an AIDS zu erkranken, erlaubt: Generell muss ab einer CD4-Zellzahl von <200 CD4-Zellen/ μL mit zunehmender Dauer der Immunsuppression vermehrt mit dem Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen gerechnet werden. Damit ist die Dynamik des CD4-Zellanstiegs gerade zu Beginn einer antiretroviralen Therapie klinisch hochrelevant, da die Patienten bei schnellerem Anstieg der CD4-Zellzahl auch rascher oberhalb des potentiellen Risiko-Bereichs für die Entwicklung AIDS-definierender Erkrankungen liegen. Als wichtigster Immunmarker stellte die CD4-Zellzahl über lange Zeit in allen Leitlinien den primären Empfehlungsmarker für den Beginn einer antiretroviralen Therapie dar. Aufgrund der deutlichen Vorteile hinsichtlich des klinischen Outcomes sowie vor dem Hintergrund des „Treatment as Prevention“-Ansatzes wird mittlerweile in allen relevanten und auch den Deutsch-Österreichischen Leitlinien ein direkter Therapiebeginn unabhängig von der CD4-Zellzahl empfohlen [31]. Die START-Studie (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2) zeigt die klinischen Vorteile einer frühen antiretroviralen Therapie (Therapiebeginn bei >500 CD4-Zellen/ μL im Vergleich zu einem Therapiebeginn bei 350 CD4-Zellen/ μL) deutlich auf und bestätigt damit zudem einmal mehr die Validität der

CD4-Zellzahl als Surrogat für das klinische Outcome [32]. Die raschere Rekonstitution des Immunsystems ist somit unabhängig von der CD4-Zellzahl zu Baseline direkt patientenrelevant.

Symptomatik¹

Vor dem Hintergrund einer lebenslangen antiretroviralen Therapie sind heute nicht nur die virologische und immunologische Wirksamkeit, sondern vor allem auch die Verträglichkeit, das Langzeitsicherheitsprofil und die Adhärenz-unterstützende Convenience der Therapie und damit das subjektive, idealerweise symptomfreie Befinden des Patienten besonders wichtig. Entsprechend ist die Erhebung von Symptomatik ein von G-BA und IQWiG anerkannter patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt [7, 17], der in früheren Nutzenbewertungen von HIV-Produkten bereits entsprechend berücksichtigt wurde [33, 34]. Symptome der Erkrankung können ebenso wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels patientenberichteter Endpunkte erfasst werden [17]. Die Erhebung der Symptomatik¹ erfolgt mittels Fragebögen, die auf der Selbsteinschätzung der Patienten basieren; diese werden im Folgenden genauer beschrieben.

HIV-SI

Der HIV-SI ist ein HIV-spezifisches, patientenberichtetes Instrument und wurde 2001 als Komponente des von der unabhängigen AIDS Clinical Trials Group (ACTG) entwickelten, validierten ACTG Adherence Questionnaires primär für antiretrovirale Kombinationstherapien entwickelt. Der HIV-SI beschreibt die HIV-assoziierte Symptomatik und damit sowohl Krankheits-assoziierte Symptome als auch Therapie-assoziierte Nebenwirkungen: Während bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten über den Vergleich zu Baseline auch Krankheits-assoziierte Symptome erfasst werden können, ist bei antiretroviral vorbehandelten Patienten unter Therapie davon auszugehen, dass primär Therapie-assoziierte Symptome und damit UE qualitativ bewertet werden – entsprechend wird der HIV-SI bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten in die Kategorie Symptomatik und bei antiretroviral vorbehandelten Patienten in die Kategorie UE eingestuft. Der Fragebogen wird in klinischen Studien zur Identifizierung und qualitativen Bewertung patientenindividueller HIV-assoziiierter Symptome breit eingesetzt, erfasst werden dabei 20 prädefinierte, unterschiedliche Items aus dem allgemeinbefindlichen, gastrointestinalen, dermatologischen und zentralnervösen Bereich (Fatigue, Fieber, Schwindel, Schmerzen in Händen und Füßen, Gedächtnisverlust, Übelkeit, Diarrhoe, Traurigkeit, Nervosität/Angst, Schlafstörungen, Hautprobleme, Husten, Kopfschmerzen, Appetitverlust, Magenschmerzen, Muskel-/Gelenkschmerzen, Probleme beim Sex, Veränderungen der Fettverteilung, Gewichtsverlust und Haarausfall). Der HIV-SI ist validiert [35] und durch die unabhängige ACTG als Standardinstrument klassifiziert; in der klinischen Forschung wird er als Goldstandard für die qualitative Erfassung und Bestimmung patientenindividueller HIV-assoziiierter Symptome verwendet [36], diese sind vom Patienten direkt wahrnehmbar und stellen deshalb ebenso wie die selbstberichtete Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Dabei ist die qualitative Einschätzung des Patienten besonders wichtig, denn insbesondere vom Patienten als beeinträchtigend empfundene Symptome können zu Nicht-Adhärenz oder selektiver Nicht-Adhärenz führen. Entsprechend gibt der Patient im HIV-SI

einerseits an, ob er das spezifische Symptom erlebt hat, und bewertet andererseits, ob überhaupt und wenn ja, wie sehr ihn das Symptom tatsächlich gestört hat. Die möglichen Antworten umfassen: (0) Ich habe das Symptom nicht; (1) Ich habe das Symptom und es stört mich nicht; (2) Ich habe das Symptom und es stört mich ein wenig; (3) Ich habe das Symptom und es stört mich; (4) Ich habe das Symptom und es stört mich sehr. Die Beurteilung eines Patienten, ob ein Symptom vorliegt und ob und wie belastend dieses für ihn ist, ist somit als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Operationalisiert wird dieser Endpunkt als Responderanalyse, in welcher ein Patient als Responder hinsichtlich einer Verbesserung eingestuft wird, wenn eine Veränderung von einem beeinträchtigenden Symptom zu Baseline zu einem nicht-beeinträchtigenden Symptom oder zu keinem Symptom zu Woche 48 vorlag. Für eine Verschlechterung musste eine Veränderung von einem nicht-beeinträchtigenden Symptom oder keinem Symptom zu Baseline zu einem beeinträchtigenden Symptom zu Woche 48 vorliegen.

UCLA SCTC GIT

Zusätzlich wird, sofern relevant, der UCLA SCTC GIT Version 2.0 dargestellt: Mit dem UCLA SCTC GIT werden gastrointestinale Symptome bzw. Nebenwirkungen aus den folgenden sieben Domänen qualitativ erfasst: Reflux, Völlegefühl, Wäscheverschmutzung, Diarrhoe, Soziale Aktivitäten, Emotionales Wohlbefinden, Verstopfung. Analog zum HIV-SI können auch bei diesem Fragebogen bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten über den Vergleich zu Baseline Krankheits-assoziierte Symptome erfasst werden, während bei antiretroviral vorbehandelten Patienten unter Therapie davon auszugehen ist, dass primär Therapie-assoziierte Symptome und damit UE qualitativ bewertet werden – entsprechend wird der UCLA SCTC GIT bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten in die Kategorie Symptomatik und bei antiretroviral vorbehandelten Patienten in die Kategorie UE eingestuft. Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der vergangenen sieben Tage und mögliche Antworten umfassen das Auftreten der Symptome an null Tagen, an ein bis zwei Tagen, an drei bis vier Tagen sowie an fünf bis sieben Tagen. Zwei Fragen werden mit Ja/Nein beantwortet. Aus den Antworten wird für jede der sieben Domänen ein Score errechnet, aus sechs der sieben Domänen wird zudem ein Gesamtscore errechnet (basierend auf den Ergebnissen zu Korrelationen zwischen den Domänen geht Verstopfung nicht in den Gesamtscore ein [37]). Der UCLA SCTC GIT wird sinnvollerweise in Studien eingesetzt, in denen geboosterte Protease-Inhibitor (PI/b)-basierte Regime verwendet werden, da gastrointestinale Nebenwirkungen sehr häufig/häufig unter PI/b auftreten [38-40].

Die selbstberichteten gastrointestinalen Symptome sind vom Patienten direkt wahrnehmbar und stellen deshalb einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Wie bereits erwähnt, ist die qualitative Patienten-Einschätzung der als beeinträchtigend empfundenen Nebenwirkungen, respektive Symptome hinsichtlich Nicht-Adhärenz oder selektiver Nicht-Adhärenz von besonderer Bedeutung. Es werden für den UCLA SCTC GIT Responderanalysen (Verbesserung=„Severe-to-Very Severe“ oder „Moderate“ zu Baseline und „None-to-Mild“ zu Woche 48; Verschlechterung=„None-to-Mild“ zu Baseline und „Severe-to-Very Severe“ oder „Moderate“ zu Woche 48) dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein von G-BA und IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [7, 17], der generell als einer der wichtigsten Endpunkte bei der Beurteilung und Bewertung eines Arzneimittels gilt. Dies in der antiretroviralen Therapie umso mehr, als dass Lebensqualität und/oder Nebenwirkungen die Adhärenz und damit die potentielle Resistenzentwicklung bei einem Patienten unter antiretroviraler Therapie direkt beeinflussen; daher können klinisch relevante Outcomes unmittelbar von der Lebensqualität abhängen. Zudem haben HIV-Infizierte trotz stabilen virologischen und immunologischen Ansprechens eine gegenüber der Allgemeinbevölkerung reduzierte Lebensqualität [41] – mit dieser sind bei HIV-Patienten insbesondere sozioökonomische Faktoren (Ausbildung, Beschäftigungsverhältnis, Einkommen) sowie krankheits- und therapiebedingte Nebenwirkungen (beispielsweise Immunstatus, Symptome, Komorbiditäten und mentale Verfassung) assoziiert [42]. Eine besondere Rolle können hier auch psychologische Faktoren spielen: Stigma und mögliche Diskriminierung in Bezug auf die HIV-Infektion können viele Aspekte des täglichen Lebens beeinflussen und zu einer sozialen Isolation führen, die sowohl beruflich als auch privat zum Tragen kommt [43-47], zudem kann die Stigmatisierung HIV-Infizierter Folgeerkrankungen, wie beispielsweise Depressionen, induzieren [48]. Depressionen kommen bei HIV-Infizierten häufig vor und sind mit einer erhöhten Risikobereitschaft, fehlender Adhärenz und einem Fortschreiten der Immundefizienz assoziiert [49].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann anhand verschiedener Fragebögen erfasst werden – diese werden im Folgenden genauer beschrieben.

SF-36

Der SF-36 Fragebogen wurde entwickelt, um sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch in speziellen Populationen mit diversen chronischen Erkrankungen (auch HIV/AIDS) die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen [50]. Er ist eines der international gebräuchlichsten generischen Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und stellt mit seinen 36 Fragen ein multidimensionales Messinstrument für den selbst eingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand bzw. die gesundheitsbezogene Lebensqualität dar. Dieses etablierte Selbsterhebungsinstrument ist auch für die HIV-Infektion validiert [51]. Mit nachgewiesener Verlässlichkeit und Validität bewertet er acht Gesundheitsdimensionen: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion, Psychisches Wohlbefinden. Die acht Dimensionen wiederum können zu zwei Summenscores zusammengefasst werden: Körperlicher und mentaler Summenscore (PCS, MCS) [52]. Der Fragebogen gibt somit direkt das subjektive Befinden hinsichtlich des physischen und psychischen Wohlbefindens wieder und ist entsprechend als unmittelbar patientenrelevant zu erachten. Die Version 2 des SF-36 (SF-36v2) wurde 1996 eingeführt. Es werden für die Summenscores und die acht Domänen Responderanalysen dargestellt, wobei ein Patient als Responder gewertet wurde, wenn sich der Score ab Baseline um ≥ 5 Punkte erhöhte. Das Responderkriterium von 5 Punkten stellt

eine noch konservativere Schwelle als die im Manual genannte dar und wurde in einem Fall vom G-BA schon als angemessen bewertet [53].

PSQI

Der PSQI ist ein international anerkannter Fragebogen zur retrospektiven Erfassung der Schlafqualität [54, 55]. Er erfragt neben der Einschätzung der subjektiven Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlaffeizienz und Schlafstörungen den Schlafmittelkonsum sowie die Tagesmüdigkeit. DTG ist häufig/sehr häufig mit psychiatrischen Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit/Schlafstörungen oder Alpträumen assoziiert, dies insbesondere in Kombination mit ABC [3, 9-11, 13, 14]. Depressionen und Angstzustände wurden von Patienten berichtet, die bisher keine klinische Historie derartiger Erkrankungen aufwiesen [10, 12]. Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag zeigen bei Patienten unter DTG-Therapie sowohl hohe Raten an psychiatrischen Nebenwirkungen als auch hohe Abbruchraten aufgrund von psychiatrischen UE [9, 10, 12-15]. Die patientenberichtete Einschätzung gibt das subjektive Empfinden der Schlafqualität direkt wieder und wird somit als patientenrelevant angesehen.

Insgesamt umfasst der Fragebogen 19 Items zur Selbstbeurteilung, sowie fünf Items zur Fremdbeurteilung. Davon werden 18 Items zur quantitativen Auswertung verwendet (die Fremdbeurteilung und die 19. Frage nach dem Partner/Mitbewohner gehen nicht mit ein) und sieben Komponenten mit Werten von 0 bis 3 zugeordnet. Der Gesamtscore ergibt demnach in der Summe Werte von 0 bis 21, wobei höhere Werte einer verringerten Schlafqualität entsprechen. Der empirisch bestimmte Cut-Off-Wert von 5 differenziert die gute Schlafqualität (≤ 5) von der schlechten Schlafqualität (> 5). Entsprechend werden Responderanalysen dargestellt, in welchen die Veränderung von guter Schlafqualität (≤ 5) zu schlechter Schlafqualität (> 5) als Verschlechterung und die Veränderung von schlechter Schlafqualität zu guter Schlafqualität als Verbesserung angesehen wird [54].

Unerwünschte Ereignisse

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

- Einer der Hauptgründe für eine Umstellung der antiretroviralen Therapie sind Nebenwirkungen [56-58].
- Nebenwirkungen können die Adhärenz negativ beeinflussen [59] und bereits kurze Unterbrechungen oder Therapiephasen mit suboptimaler Adhärenz können, vor allem bei Kombinationen mit fragilem Resistenzprofil, zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgendem immunologischem Versagen [60-63], Resistenzen [64-66] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [67] führen.

- Bei der Verträglichkeit ist nicht nur der rein medizinische Aspekt von Bedeutung, sondern bei bestimmten Nebenwirkungen im gleichen Ausmaß auch der psychologische, da äußerlich sicht- oder wahrnehmbare Nebenwirkungen wie beispielsweise Hautausschläge zur unbeabsichtigten Bekanntgabe einer HIV-Infektion führen und somit direkt stigmatisierend wirken können.
- Es gibt eine ausgeprägte Assoziation zwischen Nebenwirkungen und selbstberichteter Gesundheit, Produktivität am Arbeitsplatz und die Nutzung von Ressourcen im Gesundheitsbereich [68].
- HIV-Infizierte weisen im Vergleich zur nicht-HIV-infizierten Gesamtpopulation ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf: Einen wesentlichen Einfluss hat dabei die durch HIV verursachte chronische Inflammation, die eine bedeutende Rolle in der Entstehung und Progression nicht-AIDS-assoziiierter Erkrankungen spielt [69]. Hinzu kommen neben anderen (kumulative) Effekte aus Alter und jahrelanger antiretroviraler Substanzexposition. Entsprechend relevant ist das Verträglichkeitsprofil der eingesetzten antiretroviralen Substanzen.

Vor diesem Hintergrund reflektieren die Verträglichkeitsendpunkte die Therapie-assoziierte und krankheitsbedingte Morbidität der Patienten und sind somit unmittelbar patientenrelevant. Zudem können sie mit der Notwendigkeit einer Therapieumstellung auf ein möglicherweise komplexeres, die Adhärenz negativ beeinflussendes Regime oder mit einem Therapieabbruch einhergehen. Beides kann zu einem erhöhten Risiko für ein virologisches Versagen führen [31, 70].

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

Neben Wirksamkeitsparametern und Endpunkten zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend folgende UE in die Nutzenbewertung eingeschlossen: Mortalität, SUE, UE Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund von UE, sowie UE, die in Zusammenhang mit Intervention oder zVT von Interesse sind; ergänzend werden die Gesamtrate UE und AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) dargestellt.

Als UE von Interesse wurden grundsätzlich alle häufigen UE definiert, die bei mindestens 3% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm auftraten (und zugehörige SOC) und häufige SUE, die bei mindestens 1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm auftraten (und zugehörige SOC). Des Weiteren wurden auf Basis der Fachinformationen sowie weiterer verfügbarer klinischer Evidenz UE selektiert, die in Zusammenhang mit BIC/FTC/TAF beziehungsweise der zVT bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (DTG oder RPV jeweils in Kombination mit FTC/TDF oder FTC/TAF oder ABC/3TC), respektive antiretroviral vorbehandelten Patienten (eine

individuelle antiretrovirale Therapie, in den Studien umgesetzt durch ABC/DTG/3TC oder Darunavir (DRV)/r oder Atazanavir (ATV)/r in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC von Interesse sind.

Ergänzend dargestellt: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)

Entsprechend der vorliegenden Evidenz zur Validität der Surrogate empfiehlt die EMA die grundsätzliche Erhebung und Dokumentation von klinischen Outcomes wie AIDS-definierenden Ereignissen (CDC Klasse C) in klinischen Studien:

“The occurrence of HIV-related clinical events, including AIDS-defining conditions, should always be detailed in clinical study reports. The CDC criteria of 1993, excluding CD4+ T-cell count as an AIDS-defining event, should apply. It is recognised that such events will be uncommon in any drug development programme, and that studies will not be powered to show differences.” [6].

In der Leitlinie der FDA werden AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) allerdings nicht mehr erwähnt; aus Sicht der Zulassungsbehörde scheinen diese also keine große Bedeutung mehr zu haben [23].

Den klar empfohlenen Wirksamkeitsendpunkt in Studien stellt jedoch die Viruslast dar:

EMA: “[...] the proportion of patients that achieves and maintains suppression of the plasma viral load to below the limit of quantification (<LLOQ of the HIV-RNA assay used) is the preferred primary efficacy outcome measure.” [6].

FDA: “We recommend the following primary efficacy endpoints for phase 2 and phase 3 trials: [...] the proportion of patients with HIV-RNA levels less than the lower limit of quantification at 48 weeks using a sensitive, FDA-licensed test.” [23].

AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) umfassen eine heterogene Gruppe 26 verschiedener Diagnosen, die einzig dadurch gekennzeichnet sind, dass sie in Folge der erworbenen Immunschwäche gehäuft vorkommen; bestimmte Erkrankungen sind entsprechend auch nur bei chronischem Verlauf als AIDS-definierend anzusehen (Herpes- und Kryptosporidien-Infektionen). Die eigentliche Zielsetzung des Klassifizierungssystems des CDC ist dabei primär die strukturierte Dokumentation nach Stadien der HIV-Infektion, d. h. die epidemiologische Erfassung von AIDS-Erkrankungen. Grundsätzlich ist dabei zu unterscheiden zwischen AIDS-definierenden Ereignissen (CDC Klasse C), die als Folge der Immunschwäche auftreten, und solchen, die innerhalb der ersten Monate nach Beginn einer wirksamen antiretroviralen Therapie vorkommen und einen Indikator für eine Erholung des Immunsystems und somit für erfolgreiche Therapie darstellen; letztere werden mit dem Begriff Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) beschrieben [71]. Im Rahmen der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) werden somit eine Vielzahl von Diagnosen mit unterschiedlichen Ursachen zusammengefasst, sodass Einzelfälle aus diesem überaus weiten Diagnosespektrum einer Bewertung nicht ungeprüft zugrunde gelegt werden können. Ebenfalls zu berücksichtigen ist, dass die Grund-Fragestellung bei der Bewertung der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) anders als bei Nebenwirkungen nicht lautet, ob

diese Ereignisse durch eine spezielle Substanzkombination induziert werden, sondern ob die betreffenden Ereignisse mit einer antiretroviralen Therapie zu verhindern sind – und zwar durch die Suppression der Viruslast und konsekutive Immunrekonstitution: Anders als bei einer Substanz-assoziierten Nebenwirkung kann die Einnahme einer antiretroviralen Medikation mechanistisch also keinen unmittelbaren und direkten Effekt auf das Ereignis haben – ganz im Gegenteil kann der AIDS-präventive Effekt einer antiretroviralen Therapie zwangsläufig erst nach mehr oder weniger deutlicher Suppression des Virus zum Tragen kommen. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass das Ziel einer antiretroviralen Therapie nicht nur die Verhinderung des Ausbruches von AIDS, sondern vor allem auch die Behandlung von AIDS ist: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) stellen eine klare Indikation für den Beginn einer antiretroviralen Therapie dar [31, 70]. Aufgrund der ausgeprägten Korrelation zwischen CD4-Zellzahl und klinischem Outcome ist bei der Bewertung von AIDS-definierenden Ereignissen (CDC Klasse C) vor allem auch der immunologische Status, das heißt die therapieinduzierte Veränderung der CD4-Zellzahl, zu berücksichtigen.

Besonders wesentlich bei der Beurteilung und Bewertung der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) ist das oben beschriebene IRIS, das mit einer geschätzten Inzidenz von etwa 13% [72] und insbesondere, jedoch nicht nur, bei Patienten mit schlechtem Immunstatus und hoher Ausgangsviruslast auftritt: IRIS ist definiert als eine Verschlechterung eines infektiösen oder inflammatorischen Geschehens, das in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn einer antiretroviralen Therapie und der Erholung des Immunsystems steht. Kriterien für ein IRIS sind ein Abfall der Viruslast von mindestens einer Log-Stufe und die fehlende Erklärbarkeit der Symptomatik (erwarteter Verlauf einer bestehenden Infektion, Nebenwirkungen, Therapieversagen oder Nicht-Adhärenz). Zu unterscheiden sind dabei vorbestehende subklinische Infektionen (die unter antiretroviraler Therapie demaskiert werden) von bereits zu Beginn der Therapie klinisch evidenten Infektionen (die sich unter Therapie paradoxerweise verschlechtern). Das heißt, dass die Ursache von bestimmten AIDS-definierenden Ereignissen (CDC Klasse C) auch ein IRIS und damit die an sich erwünschte gute immunologische Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie sein kann. Dies bestätigt auch der G-BA [73]:

„Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapie zu werten, sondern kann auch auf dem bei einzelnen Patienten weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beruhen. Diese AIDS-definierenden Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sog. Immunrekonstitutionssyndrom „IRIS“) und können somit Ausdruck des Therapieerfolges sein.“

Erschwerend kommt hinzu, dass es keine einheitliche Definition im Sinne eines „Cut-Off“ bezüglich des Zeitraums gibt, innerhalb dessen ein Ereignis als Folge eines IRIS zu interpretieren ist. Erschwert wird die Interpretation zudem durch die Tatsache, dass der zeitliche Zusammenhang zwischen Therapiebeginn und IRIS symptomspezifisch

unterschiedlich ist. In der Literatur finden sich hinsichtlich des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Therapiebeginn und IRIS zumeist Angaben zwischen drei und sechs Monaten [74-77].

Zusammengefasst ist also zu bewerten, aus welchem Grund ein aufgetretenes AIDS-definierendes Ereignis (CDC Klasse C) unter Therapie aufgetreten ist: Wenn das AIDS-definierende Ereignis (CDC Klasse C) in Folge eines IRIS, und damit aufgrund der gut wirksamen antiretroviralen Therapie aufgetreten ist, stellt das AIDS-definierende Ereignis (CDC Klasse C) naturgemäß kein Therapieversagen dar; desgleichen, wenn die Viruslast zum Zeitpunkt des Auftretens noch nicht in einem Umfang supprimiert war, der ausreichend gewesen wäre, um das AIDS-definierende Ereignis (CDC Klasse C) zu verhindern. Wenn ein AIDS-definierendes Ereignis (CDC Klasse C) tatsächlich als klinisches Korrelat eines Therapieversagens bewertet wird, muss die antiretrovirale Therapie umgestellt werden; somit stellt insbesondere auch die Umstellung, respektive Nicht-Umstellung einer Therapie einen sicheren Indikator im Hinblick auf die Bewertung dar.

Vor diesem Hintergrund gehören zu einer validen Bewertung AIDS-definierender Ereignisse (CDC Klasse C) somit immer eine differenzierte Beurteilung und Bewertung von Einzeldiagnosen und individueller Patientenanamnese sowie vor allem auch, ob die antiretrovirale Therapie aufgrund des AIDS-definierenden Ereignisses (CDC Klasse C) umgestellt wurde; eine rein quantitative Betrachtung AIDS-definierender Ereignisse (CDC Klasse C) ist daher weder aus regulatorischer noch aus medizinischer Sicht sinnvoll und ausreichend.

Im Rahmen der Studien zu BIC/FTC/TAF werden, wie bisher von FDA und EMA gefordert, AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) erhoben und im CSR als „Stage 3 HIV-related Opportunistic Illness“ dokumentiert; entsprechend werden diese auch in der Nutzenbewertung zu BIC/FTC/TAF differenziert dargestellt. Hierzu werden die jeweiligen Ereignisse im Einzelnen betrachtet und bewertet; eine rein quantitative Bewertung ist vor dem Hintergrund der im vorherigen Absatz aufgeführten Gründe hier nicht aussagekräftig. Die Darstellung im Dossier erfolgt entsprechend auch nur ergänzend, da das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse (CDC Klasse C) auch nach Auffassung der Zulassungsbehörden nicht als primärer und relevanter Wirksamkeitsparameter in klinischen Studien gewertet werden kann; hierfür stellt die Viruslast den relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar [6, 23]. Die Leitlinie der FDA enthält sogar überhaupt keinen Hinweis mehr hinsichtlich der Erhebung der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) und zeigt somit, dass die Bedeutung der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) auch von den Behörden als deutlich nachrangig gesehen wird und deren Erhebung in klinischen Studien somit heutzutage nicht mehr relevant ist [23]. AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung zwar ergänzend dargestellt, in der Zusatznutzenableitung jedoch nicht berücksichtigt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁷ 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 kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ 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 Heterogenität⁹ 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.

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

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage untersuchen, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

Sind die in die Nutzenbewertung einzuschließenden Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Designcharakteristika und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (Bewertung der Heterogenität auf Basis des Heterogenitätstests bzw. I^2 -Maß), erfolgt die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse.

Für Wirksamkeitsendpunkte werden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert und für Endpunkte zur Verträglichkeit, Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden Ergebnisse basierend auf der Safety-Population betrachtet. Alle Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM) nach DerSimonian&Laird. Für binäre Variablen wird die Mantel-Haenszel-Methodik und für kontinuierliche Variablen die Inverse-Varianz-Methode verwendet.

Zur Interpretation der Resultate werden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar sind, können diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert werden.

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt in der Meta-Analyse anhand des RR und des OR zusammengefasst. Wenn Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen werden, in denen in mindestens einem Behandlungsarm $\leq 1\%$ Ereignisse auftraten, wird – sofern sinnvoll – für alle eingeschlossenen Studien das POR berechnet und als primär relevant betrachtet. In diesen Fällen basiert die Meta-Analyse auf einem Modell mit festen Effekten (FEM).

Für kontinuierliche Variablen werden MD berechnet. Bei einem signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen, wird in diesen Fällen der Unterschied anhand der SMD auf klinische Relevanz geprüft (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Effektschätzer, KI, p-Werte und Heterogenitätsmaße werden, wenn nicht gesondert gekennzeichnet, mittels der im Cochrane Handbuch (www.handbook.cochrane.org) beschriebenen Methodik zusätzlich mit der Software R unter Verwendung des Pakets *meta* berechnet.

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgt mithilfe eines Forest-Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie – im Fall hinreichender Homogenität – ein zusammenfassender Effektschätzer) mit dem entsprechenden KI abgetragen werden. Falls sich in der Meta-Analyse signifikante Heterogenität zwischen den Einzelstudien zeigt, die nicht erklärt werden kann, wird zwar ein Gesamtschätzer unter Einschluss aller Studien berechnet, dieser wird jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens

herangezogen. Falls nur eine Einzelstudie vorhanden ist oder die Einzelstudien klinische Heterogenität aufweisen, werden deren Ergebnisse nur tabellarisch dargestellt.

Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgt mithilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2 -Statistik, wobei zur Feststellung von statistisch signifikanter Heterogenität primär der p-Wert des Heterogenitätstest herangezogen wird [78] und die I^2 -Statistik lediglich zusätzlich dargestellt wird. Gemäß allgemeiner Methoden des IQWiG wird zur Feststellung statistischer Heterogenität ein Signifikanzlevel von 0,05 verwendet [17]. Ist die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h. $p > 0,05$ (Heterogenitätstest), so wird ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Im Fall erheblicher Heterogenität werden mögliche Ursachen der Heterogenität diskutiert und mittels Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untersucht.

In folgenden Fällen werden keine Meta-Analysen durchgeführt bzw. die Ergebnisse werden nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen:

- Falls nur eine für die Fragestellung relevante RCT zur Verfügung steht.
- Falls die Studien aufgrund klinischer Heterogenität einen zusammenfassenden Schätzer nicht sinnvoll und nicht interpretierbar erscheinen lassen. Klinische Heterogenität versteht sich dabei als die Variabilität zwischen bzw. die Vielfältigkeit (diversity) bezüglich Studiencharakteristika, Populationscharakteristika, Begleiterkrankungen, Begleitbehandlungen, Endpunktoptimalisierungen, Beobachtungsdauer, etc.

In diesen Fällen werden die Resultate zu patientenrelevanten Endpunkten, wie in der/den Einzelstudie(n) analysiert, dargestellt.

Im Falle von signifikanter Heterogenität in der Meta-Analyse wird bei gleichgerichteten Effekten und statistisch signifikanten Ergebnissen in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

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.

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

- Qualität/Verzerrungspotenzial der Einzelstudien (Welchen Effekt hatte der Ausschluss von Studien, deren Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wird bzw. die aus bestimmten Gründen abweichende Ergebnisse erwarten lassen?)
- Wahl des Effektmaßes (RR statt OR)

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.

Es werden Subgruppenanalysen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise für eine Effektmodifikation gibt. Datenquellen für Subgruppenresultate sind Subgruppenanalysen aus Studienberichten sowie post-hoc Analysen. Folgende Subgruppen werden getrennt betrachtet:

- Alter,
- Geschlecht,
- Rasse,
- Region und
- Art der antiretroviralen Vorbehandlung (nicht relevant für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten),

sowie als Maß der Krankheitsschwere (nicht relevant für antiretroviral vorbehandelte, virologisch supprimierte Patienten):

- Ausgangsviruslast und
- CD4-Zellzahl zu Baseline.

Die Sinnhaftigkeit von Subgruppenanalysen nach Ländern/Zentren hängt dabei von den in den jeweiligen Studien eingeschlossenen Ländern und Zentren ab. Sollte eine Studie nur in einem Land durchgeführt worden sein, sind Subgruppenanalysen nach Ländern nicht durchführbar und entsprechend nicht sinnvoll. Nach Zentren stratifizierte Subgruppenanalysen sind bei Einschluss einer sehr großen Anzahl von Zentren in die Studie ebenfalls nicht sinnvoll, da mit einer sehr geringen Anzahl von Patienten pro Zentrum zu rechnen ist und die Analyse somit nicht aussagekräftig ist.

In Abschnitt 4.3.1.3.2 werden die Cut-Offs und die Relevanz der Subgruppenanalysen begründet.

Subgruppenanalysen werden gemäß der aktualisierten allgemeinen Methoden des IQWiG nur dann durchgeführt, wenn in einer Subgruppe mindestens zehn Ereignisse (bei binären Variablen) bzw. mindestens zehn Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingeschlossen

wurden (für kontinuierliche Variablen) [17]. Einem konservativeren Ansatz entsprechend, werden hier Subgruppenanalysen dann durchgeführt, wenn insgesamt mindestens elf Ereignisse (bei binären Variablen) auftraten bzw. insgesamt mindestens 20 Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden (bei kontinuierlichen Variablen).

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Zur Identifikation von Effektmodifikationen wird ein auf dem Q-Test basierender p-Wert herangezogen. Bedeutsame Heterogenität zwischen den Subgruppen wird ab einem p-Wert von $<0,05$ angenommen. Sofern fazitrelevant, führt diese Effektmodifikation zu getrennten Nutzaussagen.

Eine detaillierte tabellarische Darstellung von Subgruppenresultaten erfolgt nur für Subgruppenanalysen, die einen statistisch signifikanten Interaktionstest ($p < 0,05$) aufweisen. Alle weiteren Subgruppenanalysen werden lediglich anhand ihres p-Wertes aus dem Interaktionstest dargestellt.

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 Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁰. 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“¹¹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹² oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹³, 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 ist¹⁴.

¹⁰ 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.

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

¹² Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹³ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹⁴ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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 untersuchen¹⁵.

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.*
- *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.*

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

¹⁵ 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.

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 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GS-US-141-1475 Phase II	Ja	Ja	Laufend	48 Wochen Offene Extensionsphase: Nach der Entblindung können die Patienten BIC/FTC/TAF bis zur kommerziellen Verfügbarkeit oder bis zum Stopp des Entwicklungsprogramms von BIC/FTC/TAF erhalten	Randomisierte Phase: BIC (75 mg) + FTC/TAF (200/25 mg) Placebo-to-match DTG DTG (50 mg) + FTC/TAF (200/25 mg) Placebo-to-match BIC
GS-US-380-1489 Phase III	Ja	Ja	Laufend	144 Wochen Offene Extensionsphase: Wenn BIC/FTC/TAF in dem jeweiligen Land nicht verfügbar ist, können Patienten nach der Entblindung BIC/FTC/TAF für bis zu 48 Wochen oder bis zur Verfügbarkeit von BIC/FTC/TAF in einem Access-Programm oder bis zum Stopp der Studie in dem Land erhalten (je nachdem, was zuerst eintritt)	Randomisierte Phase: BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) Placebo-to-match ABC/DTG/3TC ABC/DTG/3TC (600/50/300 mg) Placebo-to-match BIC/FTC/TAF

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GS-US-380-1490 Phase III	Ja	Ja	Laufend	144 Wochen Offene Extensionsphase: Wenn BIC/FTC/TAF in dem jeweiligen Land nicht verfügbar ist, können Patienten nach der Entblindung BIC/FTC/TAF für bis zu 48 Wochen oder bis zur Verfügbarkeit von BIC/FTC/TAF in einem Access-Programm oder bis zum Stopp der Studie in dem Land erhalten (je nachdem, was zuerst eintritt)	Randomisierte Phase: BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) Placebo-to-match DTG + FTC/TAF DTG (50 mg) + FTC/TAF (200/25 mg) Placebo-to-match BIC/FTC/TAF
GS-US-380-1844 Phase III	Ja	Ja	Laufend	48 Wochen Offene Extensionsphase: Wenn BIC/FTC/TAF in dem jeweiligen Land nicht verfügbar ist, können Patienten nach der Entblindung BIC/FTC/TAF für bis zu 96 Wochen oder bis zur Verfügbarkeit von BIC/FTC/TAF in einem Access-Programm oder bis zum Stopp der Studie in dem Land erhalten (je nachdem, was zuerst eintritt)	Randomisierte Phase: Wechsel von ABC/DTG/3TC (600/50/300 mg) oder DTG (50 mg) + ABC/3TC (600/300 mg) zu BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) Placebo-to-match ABC/DTG/3TC SBR ABC/DTG/3TC (600/50/300 mg) Placebo-to-match BIC/FTC/TAF

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GS-US-380-1878 Phase III	Ja	Ja	Laufend	48 Wochen Wenn BIC/FTC/TAF in dem jeweiligen Land nicht verfügbar ist, können Patienten BIC/FTC/TAF für weitere 96 Wochen oder bis zur Verfügbarkeit von BIC/FTC/TAF in einem Access-Programm oder bis zum Stopp der Studie in dem Land erhalten (je nachdem, was zuerst eintritt)	Randomisierte Phase: Wechsel von ATV (300 mg) oder DRV (800 mg), jeweils geboostert mit RTV (100 mg) oder COBI (150 mg), + FTC/TDF (200/245 mg) oder ABC/3TC (600/300 mg) zu BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) SBR ATV (300 mg) oder DRV (800 mg), jeweils geboostert mit RTV (100 mg) oder COBI (150 mg), + FTC/TDF (200/245 mg) oder ABC/3TC (600/300 mg)
GS-US-380-1961 Phase III	Ja	Ja	Laufend	48 Wochen Wenn BIC/FTC/TAF in dem jeweiligen Land nicht verfügbar ist, können Patienten BIC/FTC/TAF für weitere 48 Wochen oder bis zur Verfügbarkeit von BIC/FTC/TAF in einem Access-Programm oder bis zum Stopp der Studie in dem Land erhalten (je nachdem, was zuerst eintritt)	Randomisierte Phase: Wechsel von EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg), EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/245 mg), oder ATV/r (300 mg/100 mg) + FTC/TDF (200/245 mg) zu BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) SBR EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg), EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/245 mg), oder ATV/r (300 mg/100 mg) + FTC/TDF (200/245 mg)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GS-US-380-4030 Phase III	Nein	Ja	Laufend	48 Wochen Offene Extensionsphase: Wenn BIC/FTC/TAF in dem jeweiligen Land nicht verfügbar ist, können Patienten nach der Entblindung BIC/FTC/TAF für bis zu 96 Wochen oder bis zur Verfügbarkeit von BIC/FTC/TAF in einem Access-Programm oder bis zum Stopp der Studie in dem Land erhalten (je nachdem, was zuerst eintritt)	Randomisierte Phase: Wechsel von DTG (50 mg) + FTC/TAF (200 mg/25 mg) oder FTC/TDF (200 mg/245 mg) zu BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) Placebo-to-match DTG + FTC/TAF DTG (50 mg) + FTC/TAF (200/25 mg) Placebo-to-match BIC/FTC/TAF
/r=Geboostert mit RTV, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, ATV=Atazanavir, BIC=Bictegravir, COBI=Cobicistat, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, RTV=Ritonavir, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-8 haben den Stand vom 7. Mai 2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GS-US-141-1475	Das zbAM wird nicht in der zugelassenen Dosierung (BIC 75 mg anstelle von BIC 50 mg) eingesetzt.
GS-US-380-4030	Es handelt sich um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse zu BIC/FTC/TAF verfügbar sind.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralfenamid, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel	

Die Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien dient dazu, bei einer möglichst umfangreichen Suche potentiell für die Nutzenbewertung relevante Studien zu identifizieren. Eine endgültige Aussage und Bewertung der tatsächlichen Nutzenbewertungsrelevanz erfolgt nach Überprüfung weiterer Kriterien wie zum Beispiel Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, Umsetzung der zVT für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten und die Möglichkeit einer adäquaten und aussagekräftigen Bewertung des zbAM im Vergleich zur zVT im Hinblick auf Wirksamkeit, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Diese Aspekte werden in den weiteren Abschnitten untersucht.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

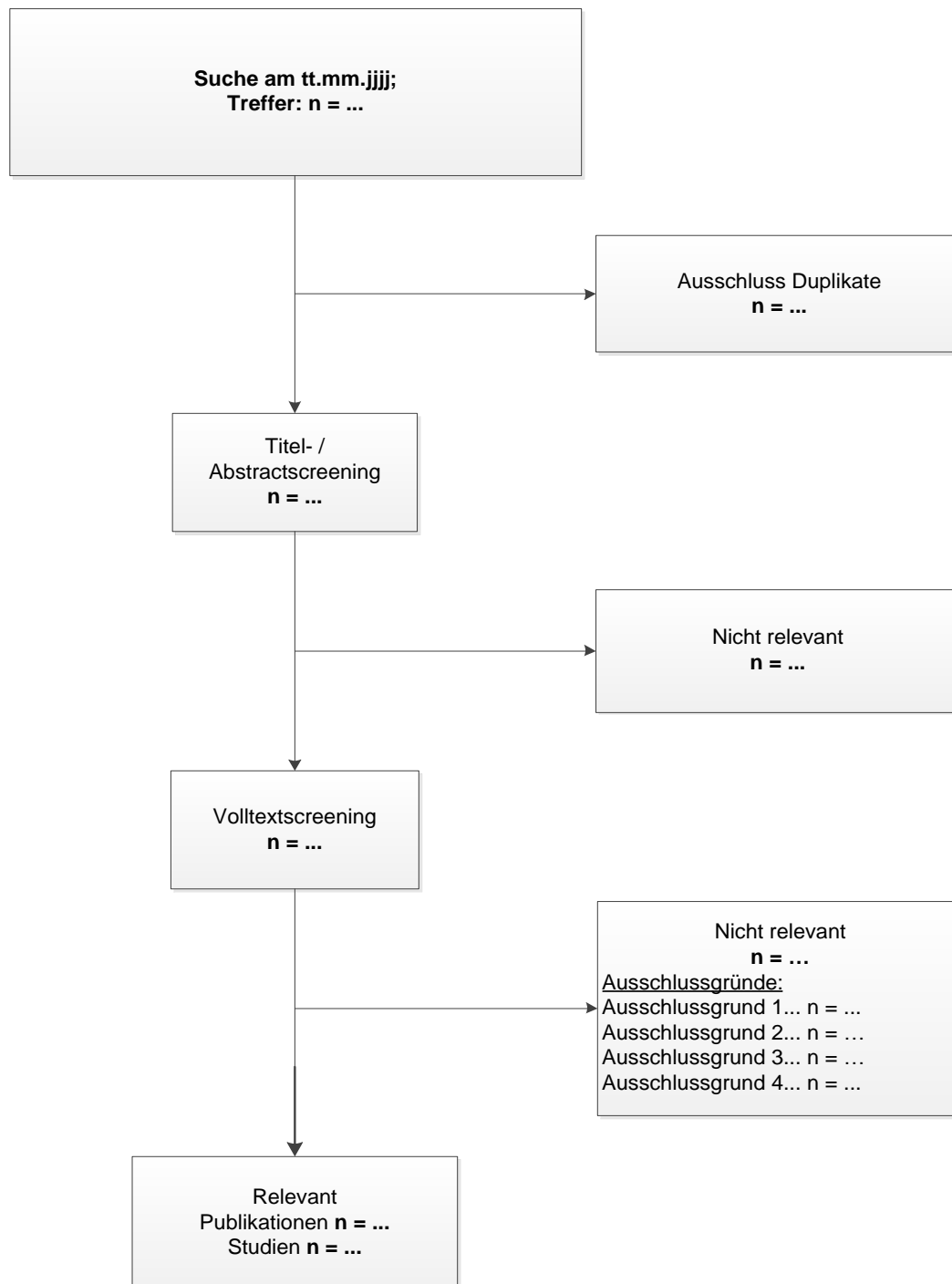


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM BIC/FTC/TAF wurde am 7. Mai 2018 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 15 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden. Die Selektion erfolgte entsprechend der Teilpopulationen für antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Erwachsenen getrennt.

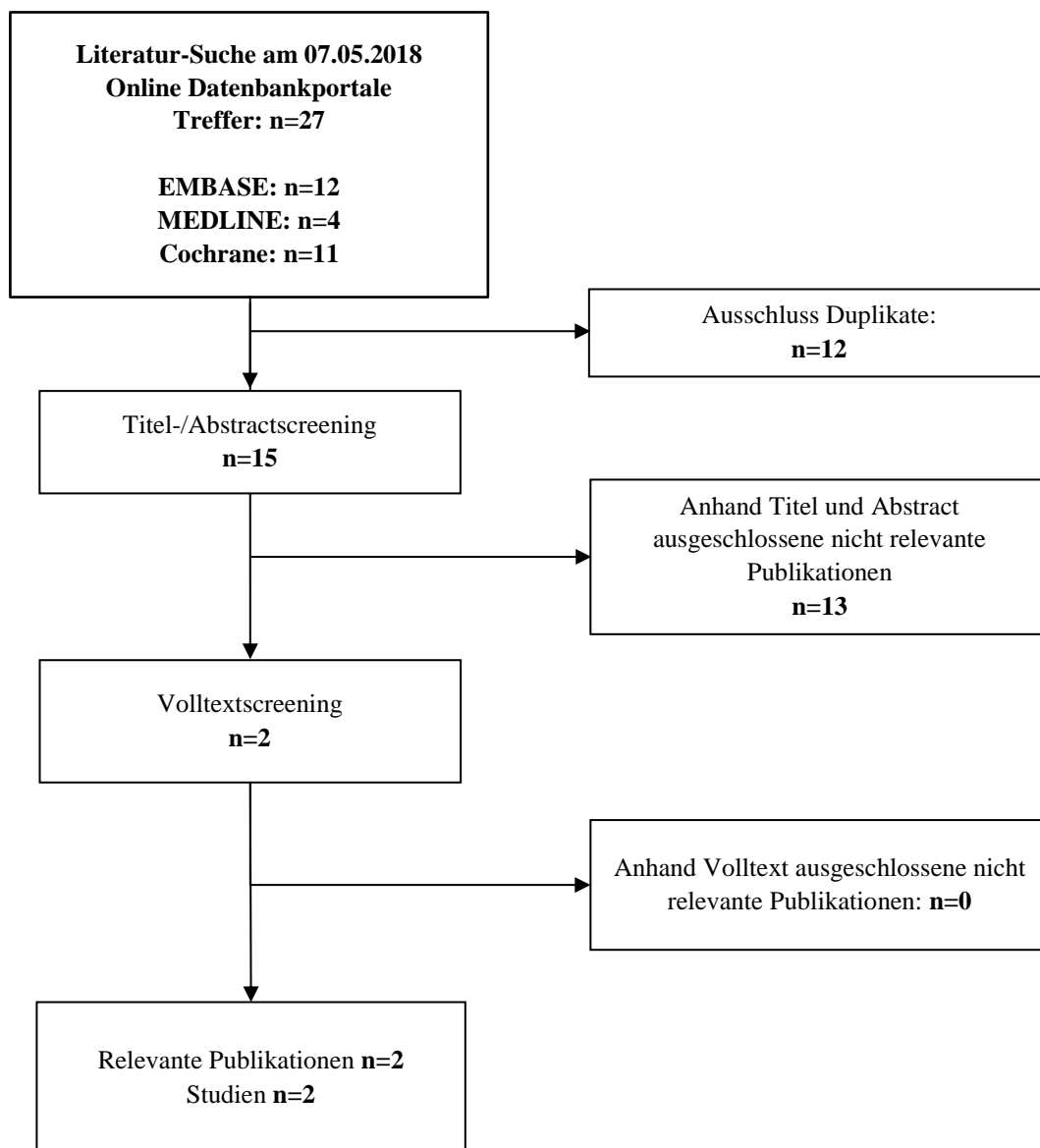


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM BIC/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten

Es wurden zwei Publikation identifiziert, die für die Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten relevant sind [79, 80].

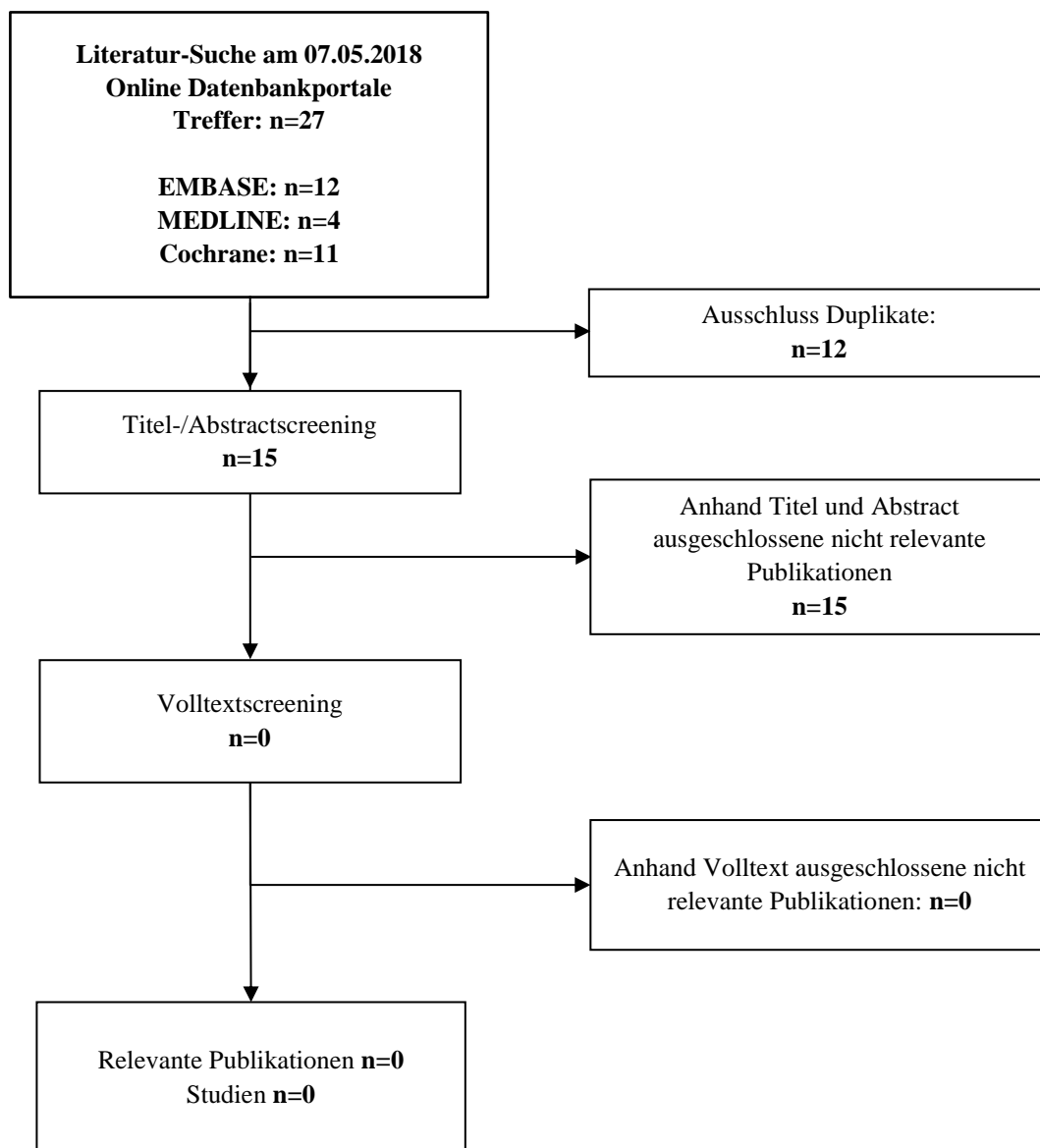


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM BIC/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten

Es konnte keine Publikation identifiziert werden, die für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten relevant ist.

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 4-8) 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 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zbAM

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)
GS-US-380-1489	Clinicaltrials.gov [81] EU-CTR [82] WHO-ICTRP [83] PharmNet.Bund [84]	Ja	Ja	Laufend
GS-US-380-1490	Clinicaltrials.gov [85] EU-CTR [86] WHO-ICTRP [87]	Ja	Ja	Laufend
GS-US-380-1844	Clinicaltrials.gov [88] EU-CTR [89] WHO-ICTRP [90] PharmNet.Bund [91]	Ja	Nein	Laufend
GS-US-380-1878	Clinicaltrials.gov [92] EU-CTR [93] WHO-ICTRP [94] PharmNet.Bund [95]	Ja	Nein	Laufend
GS-US-380-1961	Clinicaltrials.gov [96] WHO-ICTRP [97]	Ja	Nein	Laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR=European Union Clinical Trials Register, ICTRP=International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, WHO=Weltgesundheitsorganisation				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-10 haben den Stand vom 7. Mai 2018.

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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zbAM

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						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten						
GS-US-380-1489	Ja	Ja	Nein	Ja [98]	Ja [81-84]	Ja [80]
GS-US-380-1490	Ja	Ja	Nein	Ja [99, 100]	Ja [85-87]	Ja [79]
Antiretroviral vorbehandelte Patienten						
GS-US-380-1844	Ja	Ja	Nein	Ja [101]	Ja [88-91]	Nein
GS-US-380-1878	Ja	Ja	Nein	Ja [102]	Ja [92-95]	Nein
GS-US-380-1961	Ja	Ja	Nein	Ja [103]	Ja [96, 97]	Nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Die Studien GS-US-380-1844 und GS-US-380-1878 sind zwei RCT zu Erwachsenen, die zuvor mit ABC/DTG/3TC bzw. mit ATV/b oder DRV/b in Kombination mit ABC/3TC oder FTC/TDF behandelt wurden und auf SBR oder auf den Wechsel zu BIC/FTC/TAF randomisiert wurden. Die Studie GS-US-380-1961 ist eine RCT zu erwachsenen Frauen, die zuvor mit EVG/COBI/FTC/TAF, EVG/COBI/FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF behandelt wurden und auf SBR oder auf den Wechsel zu BIC/FTC/TAF randomisiert wurden.

Die in Zusammenhang mit der zVT (individuelle antiretrovirale Therapie; in den Studien umgesetzt mittels der Wirkstoffe 3TC, ABC, ATV/b, DRV/b, DTG, EVG/c, FTC, TDF) interessierenden UE werden vollständig durch die in Abschnitt 4.2.5.2 definierten UE von Interesse abgedeckt.

Aus Übersichtlichkeitsgründen werden die in Tabelle 4-11 aufgeführten Studien im Weiteren mit GS1489, GS1490, GS1844, GS1878 und GS1961 abgekürzt.

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 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten						
GS1489	RCT, doppelblind, Phase III, aktiv- kontrolliert, parallel, multizentrisch	Antiretroviral nicht- vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene	BIC/FTC/TAF (n=316) ABC/DTG/3TC (n=315)	<u>Screening:</u> 30 Tage <u>Behandlung:</u> Kontrolliert: mindestens 144 Wochen Offen: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Produkts oder Stopp des Forschungs- programms <u>Follow-Up:</u> 30 Tage	122 Zentren weltweit (USA: 81, Spanien: 10, Kanada: 8, Belgien: 2, Italien: 3, UK: 8, Dominikanische Republik: 1, Frankreich: 6, Deutschland: 3) <u>Studienperiode:</u> 11/2015-05/2017 (Woche 48 Interimbericht)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Virologisches Ansprechen (HIV-1- RNA <50 Kopien/mL) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der CD4-Zellzahl • HIV-SI • SF-36 • PSQI • UE (u. a. nach MedDRA)
GS1490	RCT, doppelblind, Phase III, aktiv- kontrolliert, parallel, multizentrisch	Antiretroviral nicht- vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene	BIC/FTC/TAF (n=327) DTG+FTC/TAF (n=330)	<u>Screening:</u> 30 Tage <u>Behandlung:</u> Kontrolliert: mindestens 144 Wochen Offen: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Produkts oder Stopp des Forschungs- programms	126 Zentren weltweit (Australien: 6, Belgien: 2, Kanada: 6, Dominikanische Republik: 1, Frankreich: 4, Deutschland: 8, Italien: 3, Spanien: 8, UK: 11, USA: 77)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Virologisches Ansprechen (HIV-1- RNA <50 Kopien/mL) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der CD4-Zellzahl • HIV-SI

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				<u>Follow-Up:</u> 30 Tage	<u>Studienperiode:</u> 11/2015-05/2017 (Woche 48 Interimbericht)	<ul style="list-style-type: none"> • SF-36 • PSQI • UE (u. a. nach MedDRA)
Antiretroviral vorbehandelte Patienten						
GS1844	RCT, doppelblind, Phase III, aktiv- kontrolliert, parallel, multizentrisch	Antiretroviral vorbehandelte, virologisch supprimierte HIV-1- infizierte Erwachsene	BIC/FTC/TAF (n=284) SBR (n=283)	<u>Screening:</u> 30 Tage <u>Behandlung:</u> Kontrolliert: mindestens 48 Wochen Offen: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Produkts oder Stopp des Forschungs- programms <u>Follow-Up:</u> 30 Tage	96 Zentren weltweit (Australien: 3, Belgien: 1, Kanada: 5, Frankreich: 4, Deutschland: 8, Italien: 1, Spanien: 7, UK: 3, Puerto Rico: 1, USA: 46) <u>Studienperiode:</u> 11/2015-05/2017 (Woche 48 Interimbericht)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Virologisches Versagen (HIV-1- RNA ≥50 Kopien/mL) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) • Veränderung der CD4-Zellzahl • SF-36 • PSQI • UE (u. a. nach MedDRA, HIV- SI)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GS1878	RCT, offen, Phase III, aktiv- kontrolliert, parallel, multizentrisch	Antiretroviral vorbehandelte, virologisch supprimierte HIV-1- infizierte Erwachsene	BIC/FTC/TAF (n=290) SBR (n=288)	<u>Screening:</u> 30 Tage <u>Behandlung:</u> Kontrolliert: mindestens 48 Wochen Offen: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Produkts oder Stopp des Forschungs- programms <u>Follow-Up:</u> 30 Tage	121 Zentren weltweit (Australien: 7, Belgien: 2, Kanada: 6, Frankreich: 6, Deutschland: 12, Italien: 2, Spanien: 3, UK: 14, Dominikanische Republik: 1, USA: 68) <u>Studienperiode:</u> 11/2015-05/2017 (Woche 48 Interimbericht)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Virologisches Versagen (HIV-1- RNA ≥50 Kopien/mL) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) • Veränderung der CD4-Zellzahl • SF-36 • UE (u. a. nach MedDRA, HIV-SI, UCLA SCTC GIT)
GS1961	RCT, offen, Phase III, aktiv- kontrolliert, parallel, multizentrisch	Antiretroviral vorbehandelte, virologisch supprimierte HIV-1- infizierte erwachsene Frauen	BIC/FTC/TAF (n=235) SBR (n=237)	<u>Screening:</u> 30 Tage <u>Behandlung:</u> Kontrolliert: mindestens 48 Wochen Offen: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Produkts oder Stopp des Forschungs- programms	58 Zentren weltweit (Russische Föderation: 19, Thailand: 6, Dominikanische Republik: 2, Uganda: 1, USA: 30) <u>Studienperiode:</u> 02/2016-10/2017 (Woche 48)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Virologisches Versagen (HIV-1- RNA ≥50 Kopien/mL) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<u>Follow-Up:</u> 30 Tage	Interimbericht)	<50 Kopien/mL) <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der CD4-Zellzahl • UE (u. a. nach MedDRA)
3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, CD4=Cluster of Differentiation 4, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HIV-SI=HIV Symptom Index, n=Anzahl Patienten in der Kategorie, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, PSQI=Pittsburg Schlafqualitäts-Index, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SF-36=Short Form 36, TAF=Tenofovirafenamid, UCLA SCTC GIT=University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract, UE=Unerwünschtes Ereignis, UK=Vereinigtes Königreich, USA=Vereinigte Staaten von Amerika						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM

Studie	BIC/FTC/TAF	Vergleichsgruppe	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten			
GS1489	50 mg BIC, 200 mg FTC, 25 mg TAF einmal täglich oral als Fixkombination + Placebo	600 mg ABC, 50 mg DTG, 300 mg 3TC, einmal täglich oral als Fixkombination + Placebo	-
GS1490	50 mg BIC, 200 mg FTC, 25 mg TAF einmal täglich oral als Fixkombination + Placebo	50 mg DTG, 200 mg FTC, 25 mg TAF, einmal täglich oral als Einzelsubstanz (DTG) und Fixkombination (FTC/TAF) + Placebo	-
Antiretroviral vorbehandelte Patienten			
GS1844	Wechsel auf 50 mg BIC, 200 mg FTC, 25 mg TAF einmal täglich oral als Fixkombination + Placebo	SBR + Placebo	Vorbehandlung (Baseline-Regime) mit: 600 mg ABC, 50 mg DTG, 300 mg 3TC einmal täglich oral als Fixkombination + Placebo oder 600 mg ABC, 50 mg DTG, 300 mg 3TC einmal täglich oral als Einzelsubstanz (DTG) bzw. Fixkombination (ABC/3TC) + Placebo
GS1878	Wechsel auf 50 mg BIC, 200 mg FTC, 25 mg TAF einmal täglich oral als Fixkombination	SBR	Vorbehandlung (Baseline-Regime) mit: ATV/b, FTC, TDF einmal täglich oral als Einzelsubstanz (ATV, Booster) bzw. Fixkombination (FTC/TDF) oder ATV/b, ABC, 3TC einmal täglich oral als Einzelsubstanz (ATV, Booster) bzw. Fixkombination (ABC/3TC) oder DRV/b, FTC, TDF einmal täglich oral als Einzelsubstanz (DRV, Booster) bzw. Fixkombination (FTC/TDF) oder DRV/b, ABC, 3TC einmal täglich oral als Einzelsubstanz (DRV, Booster) bzw. Fixkombination (ABC/3TC)

Studie	BIC/FTC/TAF	Vergleichsgruppe	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
GS1961	Wechsel auf 50 mg BIC, 200 mg FTC, 25 mg TAF einmal täglich oral als Fixkombination	SBR	Vorbehandlung (Baseline-Regime) mit: 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 10 mg TAF einmal täglich oral als Fixkombination oder 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 300 mg TDF einmal täglich oral als Fixkombination oder 300 mg ATV, 100 mg RTV, 200 mg FTC, 300 mg TDF einmal täglich oral als Einzelsubstanzen (ATV, RTV) bzw. Fixkombination (FTC/TDF)
/b=Geboostert mit RTV oder COBI, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, ATV=Atazanavir, BIC=Bictegravir, COBI=Cobicistat, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, RTV=Ritonavir, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population)

Studie	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten			
	GS1489		GS1490	
	BIC/FTC/TAF N=314	ABC/DTG/3TC N=315	BIC/FTC/TAF N=320	DTG+FTC/TAF N=325
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	34 (10,9)	34 (10,8)	37 (12,3)	37 (11,6)
Median (min.-max.)	31 (18-71)	32 (18-68)	33 (18-71)	34 (18-77)
Geschlecht n (%)				
Männlich	285 (90,8)	282 (89,5)	280 (87,5)	288 (88,6)
Weiblich	29 (9,2)	33 (10,5)	40 (12,5)	37 (11,4)
BMI (kg/m²)				
Mittelwert (SD)	25,9 (5,33)	26,1 (5,73)	25,8 (5,03)	26,2 (6,25)
Median (min.-max.)	25,1 (15,8-46,5)	24,9 (15,5-64,3)	25,0 (16,5-42,1)	24,6 (15,7-61,7)

Studie	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten			
	GS1489		GS1490	
	BIC/FTC/TAF N=314	ABC/DTG/3TC N=315	BIC/FTC/TAF N=320	DTG+FTC/TAF N=325
Rasse n (%)				
Indianer/Ureinwohner Alaskas	2 (0,6)	4 (1,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
Asiatisch	6 (1,9)	10 (3,2)	7 (2,2)	10 (3,1)
Schwarz	114 (36,5)	112 (35,6)	97 (30,3)	100 (30,8)
Hawaiianer/Pazifik-insulaner	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,3)	0
Kaukasisch	180 (57,7)	179 (56,8)	183 (57,2)	195 (60,0)
Andere	9 (2,9)	8 (2,5)	31 (9,7)	19 (5,8)
Nicht erlaubt zu fragen	2 (0,6)	0	0	0
HIV-1-RNA (log₁₀ Kopien/mL)				
Mittelwert (SD)	4,41 (0,647)	4,42 (0,685)	4,39 (0,730)	4,42 (0,669)
Median (min.-max.)	4,42 (2,23-6,52)	4,51 (1,28-6,19)	4,43 (2,29-6,58)	4,45 (2,76-6,15)
HIV-1-RNA Kategorien n (%)				
≤100.000 Kopien/mL	261 (83,1)	265 (84,1)	254 (79,4)	271 (83,4)
>100.000 Kopien/mL- ≤400.000 Kopien/mL	45 (14,3)	38 (12,1)	54 (16,9)	41 (12,6)
>400.000 Kopien/mL	8 (2,5)	12 (3,8)	12 (3,8)	13 (4,0)
CD4-Zellzahl (Zellen/μL)				
Mittelwert (SD)	453 (220,8)	476 (231,4)	457 (255,3)	454 (231,5)
Median (min.-max.)	443 (0-1424)	450 (2-1332)	440 (2-1636)	441 (3-1458)
CD4-Zellzahl Kategorien n (%)				
<50 Zellen/μL	7 (2,2)	10 (3,2)	15 (4,7)	13 (4,0)
≥50 Zellen/μL - <200 Zellen/μL	29 (9,2)	22 (7,0)	29 (9,1)	21 (6,5)
≥200 Zellen/μL – <350 Zellen/μL	69 (22,0)	58 (18,4)	67 (20,9)	77 (23,7)
≥350 Zellen/μL - <500 Zellen/μL	87 (27,7)	91 (28,9)	91 (28,4)	94 (28,9)
≥500 Zellen/μL	122 (38,9)	134 (42,5)	118 (36,9)	120 (36,9)
HIV Krankheitsstatus n (%)				
Asymptomatisch	286 (91,1)	286 (90,8)	286 (89,4)	288 (88,6)
Symptomatische HIV- Infektion	16 (5,1)	14 (4,4)	10 (3,1)	11 (3,4)
AIDS	12 (3,8)	15 (4,8)	24 (7,5)	26 (8,0)

Studie	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten			
	GS1489		GS1490	
	BIC/FTC/TAF N=314	ABC/DTG/3TC N=315	BIC/FTC/TAF N=320	DTG+FTC/TAF N=325
eGFR_{CG} (mL/min)				
Mittelwert (SD)	131,0 (39,44)	128,8 (33,32)	122,8 (31,59)	129,2 (40,57)
Median (min.-max.)	125,9 (25,0-376,4)	123,0 (52,4-296,2)	120,4 (50,0-241,1)	120,6 (51,0-370,7)
HIV/HCV Koinfektion n (%)				
Ja	0	4 (1,3)	5 (1,6)	5 (1,5)
Nein	313 (99,7)	311 (98,7)	315 (98,4)	320 (98,5)
Unbekannt	1 (0,3)	0	0	0
HIV/HBV Koinfektion n (%)				
Ja	0	0	8 (2,5)	6 (1,8)
Nein	313 (99,7)	312 (99,0)	310 (96,9)	318 (97,8)
Unbekannt	1 (0,3)	3 (1,0)	2 (0,6)	1 (0,3)
3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, BIC=Bictegravir, BMI=Body Mass Index, CD4=Cluster of Differentiation 4, DTG=Dolutegravir, eGFR _{CG} =geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance), FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCV=Hepatitis-C-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, RNA=Ribonukleinsäure, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofovirafenamid				

Tabelle 4-15: Patientendisposition – RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population)

Studie	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten			
	GS1489		GS1490	
	BIC/FTC/TAF N=314	ABC/DTG/3TC N=315	BIC/FTC/TAF N=320	DTG+FTC/TAF N=325
Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung	19 (6,1)	16 (5,1)	28 (8,8)	20 (6,2)
Gründe				
Patientenentscheidung	4 (1,3)	5 (1,6)	7 (2,2)	7 (2,2)
UE	0	4 (1,3)	5 (1,6)	1 (0,3)
Schwangerschaft	1 (0,3)	0	2 (0,6)	2 (0,6)
Prüfarzt-Entscheidung	3 (1,0)	0	4 (1,3)	0
Tod	0	0	0	2 (0,6)
Fehlende Wirksamkeit	0	0	0	0
Non-Compliance mit Behandlung	1 (0,3)	1 (0,3)	0	2 (0,6)
Protokollverletzung	1 (0,3)	0	2 (0,6)	1 (0,3)
Lost-to-follow-up	9 (2,9)	6 (1,9)	8 (2,5)	5 (1,5)
Sponsor brach Studie ab	0	0	0	0

Studie	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten			
	GS1489		GS1490	
	BIC/FTC/TAF N=314	ABC/DTG/3TC N=315	BIC/FTC/TAF N=320	DTG+FTC/TAF N=325
Behandlung bis Datenschnitt abgeschlossen	0	0	0	0
Bis Datenschnitt noch in Behandlung	295 (93,9)	299 (94,9)	292 (91,3)	305 (93,8)
Vorzeitiger Abbruch der Studie	18 (5,7)	14 (4,4)	24 (7,5)	18 (5,5)
Gründe				
Einverständnis zurückgezogen	3 (1,0)	5 (1,6)	7 (2,2)	8 (2,5)
UE	0	3 (1,0)	3 (0,9)	1 (0,3)
Schwangerschaft	0	0	0	0
Prüfarzt-Entscheidung	3 (1,0)	0	3 (0,9)	0
Tod	0	0	1 (0,3)	2 (0,6)
Fehlende Wirksamkeit	0	0	0	0
Non-Compliance mit Behandlung	2 (0,6)	0	0	1 (0,3)
Protokollverletzung	1 (0,3)	0	2 (0,6)	1 (0,3)
Lost-to-follow-up	9 (2,9)	6 (1,9)	8 (2,5)	5 (1,5)
Sponsor brach Studie ab	0	0	0	0
Studie abgeschlossen	0	0	0	0
Bis Datenschnitt noch in Studie	296 (94,3)	301 (95,6)	296 (92,5)	307 (94,5)
3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralfenamid, UE=Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population)

Studie	Antiretroviral vorbehandelte Patienten					
	GS1844		GS1878		GS1961	
	BIC/FTC/ TAF N=282	SBR N=281	BIC/FTC/ TAF N=290	SBR N=287	BIC/FTC/ TAF N=234	SBR N=236
Alter (Jahre)						
Mittelwert (SD)	46 (11,1)	45 (11,5)	47 (10,5)	46 (10,5)	40 (9,5)	40 (9,1)
Median (min.-max.)	47 (21-71)	45 (20-70)	48 (20-74)	47 (21-79)	39 (21-63)	40 (20-63)

Studie	Antiretroviral vorbehandelte Patienten					
	GS1844		GS1878		GS1961	
	BIC/FTC/ TAF N=282	SBR N=281	BIC/FTC/ TAF N=290	SBR N=287	BIC/FTC/ TAF N=234	SBR N=236
Geschlecht n (%)						
Männlich	247 (87,6)	252 (89,7)	243 (83,8)	234 (81,5)	0	0
Weiblich	35 (12,4)	29 (10,3)	47 (16,2)	53 (18,5)	234 (100)	236 (100)
BMI (kg/m²)						
Mittelwert (SD)	27,3 (5,87)	27,1 (5,25)	27,0 (4,97)	27,0 (6,13)	26,7 (6,10)	27,1 (6,59)
Median (min.-max.)	26,3 (16,5-69,6)	25,9 (16,9-48,7)	26,1 (18,1-53,2)	25,9 (17,3-72,9)	25,5 (16,0-47,7)	26,0 (16,0-49,7)
Rasse n (%)						
Indianer/Ur-einwohner Alaskas	2 (0,7)	2 (0,7)	3 (1,0)	3 (1,0)	0	0
Asiatisch	9 (3,2)	9 (3,2)	6 (2,1)	10 (3,5)	48 (20,5)	54 (22,9)
Schwarz	59 (20,9)	62 (22,1)	79 (27,2)	72 (25,1)	91 (38,9)	83 (35,2)
Hawaiianer/Pazifikinsulaner	3 (1,1)	0	0	0	0	0
Kaukasisch	206 (73,0)	202 (72,7)	188 (64,8)	190 (66,2)	66 (28,2)	67 (28,4)
Andere	3 (1,1)	3 (1,1)	14 (4,8)	12 (4,2)	29 (12,4)	32 (13,6)
Nicht erlaubt zu fragen	0	3 (1,1)	0	0	0	0
HIV-1-RNA Kategorien n (%)						
<50 Kopien/mL	278 (98,6)	272 (96,8)	285 (98,3)	277 (96,5)	234 (100)	233 (98,7)
≥50 Kopien/mL	4 (1,4)	9 (3,2)	5 (1,7)	10 (3,5)	0	3 (1,3)
CD4-Zellzahl (Zellen/μL)						
Mittelwert (SD)	752 (302,2)	694 (291,6)	669 (303,4)	657 (285,0)	712 (268,1)	738 (268,4)
Median (min.-max.)	732 (124-2444)	661 (125-1570)	617 (147-2582)	626 (62-1684)	667 (177-1703)	704 (175-1675)
CD4-Zellzahl-Kategorien n (%)						
<50 Zellen/μL	0	0	0	0	0	0
≥50- <200 Zellen/μL	6 (2,1)	4 (1,4)	4 (1,4)	8 (2,8)	1 (0,4)	1 (0,4)
≥200- <350 Zellen/μL	16 (5,7)	30 (10,7)	26 (9,0)	30 (10,5)	10 (4,3)	9 (3,8)
≥350- <500 Zellen/μL	33 (11,7)	42 (14,9)	62 (21,4)	60 (20,9)	33 (14,1)	25 (10,6)
≥500 Zellen/μL	227 (80,5)	205 (73,0)	198 (68,3)	189 (65,9)	190 (81,2)	201 (85,2)

Studie	Antiretroviral vorbehandelte Patienten					
	GS1844		GS1878		GS1961	
	BIC/FTC/ TAF N=282	SBR N=281	BIC/FTC/ TAF N=290	SBR N=287	BIC/FTC/ TAF N=234	SBR N=236
eGFR_{CG} (mL/min)						
Mittelwert (SD)	104,3 (32,16)	104,9 (30,78)	109,9 (30,97)	108,4 (31,75)	103,0 (29,47)	107,7 (31,05)
Median (min.-max.)	100,5 (49,9-319,0)	100,7 (52,5-283,1)	106,7 (42,4-259,2)	104,9 (44,1-260,1)	99,6 (55,8-240,4)	102,0 (54,0-244,9)
HIV Krankheitsstatus n (%)						
Asymptomatisch	243 (86,2)	245 (87,2)	240 (82,8)	234 (81,5)	209 (89,3)	216 (91,5)
Symptomatische HIV-Infektion	9 (3,2)	9 (3,2)	16 (5,5)	20 (7,0)	18 (7,7)	15 (6,4)
AIDS	30 (10,6)	27 (9,6)	34 (11,7)	33 (11,5)	7 (3,0)	5 (2,1)
HIV/HBV Koinfektion n (%)						
Ja	0	0	8 (2,8)	6 (2,1)	5 (2,1)	2 (0,8)
Nein	282 (100)	281 (100)	278 (95,9)	280 (97,6)	229 (97,9)	232 (98,4)
Unbekannt	0	0	4 (1,4)	1 (0,3)	0	2 (0,8)
HIV/HCV Koinfektion n (%)						
Ja	0	1 (0,4)	5 (1,7)	5 (1,7)	5 (2,1)	7 (3,0)
Nein	282 (100)	280 (99,6)	283 (97,6)	282 (98,3)	229 (97,9)	229 (97,0)
Unbekannt	0	0	2 (0,7)	0	0	0
Vorheriges antiretrovirales Regime n (%)						
ABC/DTG/3TC	282 (100)	281 (100)	-	-	-	-
ATV/b+ABC/3TC	-	-	21 (7,2)	23 (8,0)	-	-
DRV/b+ABC/3TC	-	-	24 (8,3)	21 (7,3)	-	-
ATV/b+FTC/TDF	-	-	105 (36,2)	110 (38,3)	-	-
DRV/b+FTC/TDF	-	-	140 (48,3)	133 (46,3)	-	-
EVG/COBI/FTC/TAF	-	-	-	-	124 (53,0)	125 (53,0)

Studie	Antiretroviral vorbehandelte Patienten					
	GS1844		GS1878		GS1961	
	BIC/FTC/ TAF N=282	SBR N=281	BIC/FTC/ TAF N=290	SBR N=287	BIC/FTC/ TAF N=234	SBR N=236
EVG/COBI FTC/TDF	-	-	-	-	99 (42,3)	98 (41,5)
ATV/r+ FTC/TAF	-	-	-	-	11 (4,7)	13 (5,5)

/b=Geboostert mit RTV oder COBI, /r=Geboostert mit RTV, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, ATV=Atazanavir, BIC=Bictegravir, BMI=Body Mass Index, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, eGFR_{CG}=geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance), EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCV=Hepatitis-C-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, RNA=Ribonukleinsäure, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil

Tabelle 4-17: Patientendisposition – RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population)

Studie	Antiretroviral vorbehandelte Patienten					
	GS1844		GS1878		GS1961	
	BIC/FTC/TAF N=282	SBR N=281	BIC/FTC/TAF N=290	SBR N=287	BIC/FTC/TAF N=234	SBR N=236
Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung in randomisierter Phase	15 (5,3)	13 (4,6)	16 (5,5)	26 (9,1)	3 (1,3)	5 (2,1)
Gründe						
Patientenent- scheidung	4 (1,4)	8 (2,8)	9 (3,1)	14 (4,9)	0	0
UE	6 (2,1)	2 (0,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	0	0
Schwangerschaft	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0	3 (1,3)	1 (0,4)
Prüfarzt- Entscheidung	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	2 (0,8)
Tod	2 (0,7)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Fehlende Wirksamkeit	0	0	1 (0,3)	0	0	0
Non-Compliance mit Behandlung	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0
Protokollverlet- zung	0	0	1 (0,3)	5 (1,7)	0	0
Lost-to-follow- up	2 (0,7)	2 (0,7)	0	3 (1,0)	0	1 (0,4)
Sponsor brach Studie ab	0	0	0	0	0	0

Studie	Antiretroviral vorbehandelte Patienten					
	GS1844		GS1878		GS1961	
	BIC/FTC/TAF N=282	SBR N=281	BIC/FTC/TAF N=290	SBR N=287	BIC/FTC/TAF N=234	SBR N=236
Behandlung in randomisierter Phase bis Datenschnitt abgeschlossen	0	0	243 (83,8)	234 (81,5)	231 (98,7)	230 (97,5)
Bis Datenschnitt noch in Behandlung	267 (94,7)	268 (95,4)	31 (10,7)	27 (9,4)	0	1 (0,4)
Vorzeitiger Abbruch der Studie in randomisierter Phase	10 (3,5)	12 (4,3)	13 (4,5)	20 (7,0)	3 (1,3)	5 (2,1)
Gründe						
Einverständnis zurückgezogen	3 (1,1)	7 (2,5)	8 (2,8)	14 (4,9)	0	0
UE	3 (1,1)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	0	0
Schwangerschaft	0	1 (0,4)	0	0	3 (1,3)	1 (0,4)
Prüfarzt-Entscheidung	0	0	0	1 (0,3)	0	2 (0,8)
Tod	2 (0,7)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Fehlende Wirksamkeit	0	0	0	0	0	0
Non-Compliance mit Behandlung	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0
Protokollverletzung	0	0	1 (0,3)	0	0	0
Lost-to-follow-up	2 (0,7)	2 (0,7)	0	3 (1,0)	0	0
Sponsor brach Studie ab	0	0	0	0	0	1 (0,4)
Randomisierte Phase der Studie abgeschlossen	0	0	245 (84,5)	240 (83,6)	230 (98,3)	228 (96,6)
Bis Datenschnitt noch in randomisierter Phase der Studie	272 (96,5)	269 (95,7)	32 (11,0)	27 (9,4)	1 (0,4)	3 (1,3)

Studie	Antiretroviral vorbehandelte Patienten					
	GS1844		GS1878		GS1961	
	BIC/FTC/TAF N=282	SBR N=281	BIC/FTC/TAF N=290	SBR N=287	BIC/FTC/TAF N=234	SBR N=236
Eintritt und Behandlung in Erweiterungsphase der Studie	k.A.	k.A.	241	213	230	228
Bis Datenschnitt noch in Behandlung in Erweiterungsphase der Studie	k.A.	k.A.	241 (100)	212 (99,5)	230 (100)	227 (99,6)
Vorzeitiger Abbruch der Behandlung in Erweiterungsphase der Studie	k.A.	k.A.	0	1 (0,5)	0	1 (0,4)

BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, k.A.=Keine Angabe, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid, UE=Unerwünschtes Ereignis

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

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

Studiendesign – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Studie GS1489

Die Studie GS1489 ist eine randomisierte, doppelblinde und aktiv-kontrollierte Studie mit Parallelgruppendesign. Die Patienten erhielten entweder BIC/FTC/TAF (50 mg/200 mg/25 mg) oder ABC/DTG/3TC (600 mg/50 mg/300 mg).

Nach einer 30-tägigen Screening-Phase werden die Patienten mindestens 144 Wochen lang in einem doppelblinden Design behandelt. Sie verbleiben anschließend bis zur Entblindung weiterhin in verblindeter Behandlung, wobei sie alle zwölf Wochen zur Visite erscheinen müssen. Danach haben die Patienten die Möglichkeit eines Roll-Overs in eine Erweiterungsphase, um mit BIC/FTC/TAF bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder bis zum Stopp des Forschungsprogramms behandelt zu werden. Nutzen die Patienten diese Option nicht, treten sie direkt in die 30-tägige Follow-Up Phase ein. Die Daten in der vorliegenden Nutzenbewertung basieren auf der Woche 48-Interimanalyse, der Zeitpunkt zu dem alle Patienten die Woche 48-Visite abgeschlossen haben oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben.

Die Studie ist international und multizentrisch. Die Zentren erstrecken sich auf die folgenden Länder: Vereinigte Staaten von Amerika (USA), Spanien, Kanada, Belgien, Italien, Vereinigtes Königreich (UK), Dominikanische Republik, Frankreich und Deutschland.

Die Studie wurde in einem doppel-dummy Design durchgeführt. Die Patienten wurden durch ein interaktives Sprach-/Webdialogsystem (IVRS/IWRS) im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Dabei wurde nach Screening-Viruslast (≤ 100.000 , $>100.000 - \leq 400.000$, >400.000 Kopien/mL), Screening-CD4-Zellzahl (<50 , $50 - 199$, ≥ 200 Zellen/ μL) und Region (USA, ex-USA) stratifiziert.

Studie GS1490

Die Studie GS1490 ist eine randomisierte, doppelblinde und aktiv-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign. Die Patienten erhielten entweder BIC/FTC/TAF (50 mg/200 mg/25 mg) oder DTG (50 mg) in Kombination mit FTC/TAF (200 mg/25 mg).

Nach einer 30-tägigen Screening-Phase werden die Patienten mindestens 144 Wochen lang in einem doppelblinden Design behandelt. Sie verbleiben anschließend bis zur Entblindung weiterhin in verblindeter Behandlung, wobei sie alle zwölf Wochen zur Visite erscheinen müssen. Danach haben die Patienten die Möglichkeit eines Roll-Overs in eine Erweiterungsphase, um mit BIC/FTC/TAF bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder bis zum Stopp des Forschungsprogramms behandelt zu werden. Nutzen die Patienten diese Option nicht, treten sie direkt in die 30-tägige Follow-Up Phase ein. Die Daten in der vorliegenden Nutzenbewertung basieren auf der Woche 48-Interimanalyse, der Zeitpunkt zu dem alle Patienten die Woche 48-Visite abgeschlossen haben oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben.

Die Studie ist international und multizentrisch. Die Zentren erstrecken sich auf die folgenden Länder: Australien, Belgien, Kanada, Dominikanische Republik, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, UK und USA.

Die Studie wurde in einem doppel-dummy Design durchgeführt. Die Patienten wurden durch IVRS/IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Dabei wurde nach Screening-Viruslast (≤ 100.000 , $>100.000 - \leq 400.000$, >400.000 Kopien/mL), Screening-CD4-Zellzahl (<50 , $50 - 199$, ≥ 200 Zellen/ μL) und Region (USA, ex-USA) stratifiziert.

Studiendesign – Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Studie GS1844

Die Studie GS1844 ist eine randomisierte, doppelblinde und aktiv-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign. Die Patienten verbleiben entweder auf ihrem bisherigen Regime, bestehend aus DTG (50 mg) in Kombination mit ABC/3TC (600 mg/300 mg) als Fixkombination oder als Einzelkomponenten oder wechseln zu BIC/FTC/TAF (50 mg/200 mg/25 mg). Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im Weiteren unabhängig von der Art der tatsächlichen verabreichten Formulierung nur noch von ABC/DTG/3TC

gesprächen. Alle eingeschlossenen Patienten sind virologisch supprimierte, HIV-1-infizierte Erwachsene, die zuvor mit ABC/DTG/3TC behandelt wurden.

Nach einer 30-tägigen Screening-Phase treten die Patienten in eine mindestens 48-wöchige doppelblinde und kontrollierte Behandlungsphase ein. Sie verbleiben anschließend bis zur Entblindung weiterhin in verblindeter Behandlung, wobei sie alle zwölf Wochen zur Visite erscheinen müssen. Danach haben die Patienten die Möglichkeit des Roll-Overs in eine Erweiterungsphase, um mit BIC/FTC/TAF weiter bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder bis zum Stopp des Forschungsprogramms behandelt zu werden. Nutzen die Patienten diese Option nicht, treten sie direkt in die 30-tägige Follow-Up Phase ein. Die Daten in der vorliegenden Nutzenbewertung basieren auf der Woche 48-Interimanalyse, der Zeitpunkt zu dem alle Patienten die Woche 48-Visite abgeschlossen haben oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben.

Die Studie ist international und multizentrisch. Die Zentren erstrecken sich auf die folgenden Länder: Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, UK, Puerto Rico und USA.

Die Studie wurde in einem doppel-dummy Design durchgeführt. Die Patienten wurden durch IVRS/IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Dabei erfolgte keine Stratifizierung.

Studie GS1878

Die Studie GS1878 ist eine randomisierte, offene und aktiv-kontrollierte Studie im Parallelgruppensdesign. Die Patienten verbleiben entweder auf ihrem bisherigen Regime oder wechseln zu BIC/FTC/TAF (50 mg/200 mg/25 mg). Alle eingeschlossenen Patienten sind virologisch supprimierte, HIV-1-infizierte Erwachsene, die zuvor mit einem der folgenden Regime behandelt wurden:

- ATV/b in Kombination mit FTC/TDF
- ATV/b in Kombination mit ABC/3TC
- DRV/b in Kombination mit FTC/TDF
- DRV/b in Kombination mit ABC/3TC.

Nach einer 30-tägigen Screening-Phase treten die Patienten in eine mindestens 48-wöchige offene und kontrollierte Behandlungsphase ein. Danach haben die Patienten die Möglichkeit des Roll-Overs in eine Erweiterungsphase, um mit BIC/FTC/TAF weiter bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder bis zum Stopp des Forschungsprogramms behandelt zu werden. Nutzen die Patienten diese Option nicht, treten sie direkt in die 30-tägige Follow-Up Phase ein. Die Daten in der vorliegenden Nutzenbewertung basieren auf der Woche 48 Interimanalyse, der Zeitpunkt zu dem alle Patienten die Woche 48-Visite abgeschlossen haben oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben.

Die Studie ist international und multizentrisch. Die Zentren erstrecken sich auf die folgenden Länder: Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, UK, Dominikanische Republik und USA.

Die Patienten wurden durch IVRS/IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Dabei wurde nach vorherigem Behandlungsregime (TDF-enthaltendes Regime [ATV/b oder DRV/b + FTC/TDF] oder nicht-TDF-enthaltendes Regime [ATV/b oder DRV/b + ABC/3TC]) stratifiziert.

Studie GS1961

Die Studie GS1961 ist eine randomisierte, offene und aktiv-kontrollierte Studie im Parallelgruppensign. Die Patienten verbleiben entweder auf ihrem bisherigen Regime oder wechseln zu BIC/FTC/TAF (50 mg/200 mg/25 mg). Alle eingeschlossenen Patienten sind virologisch supprimierte, HIV-1-infizierte erwachsene Frauen, die zuvor mit einem der folgenden Regime behandelt wurden:

- EVG/COBI/FTC/TAF
- EVG/COBI/FTC/TDF
- ATV/r + FTC/TDF

Nach einer 30-tägigen Screening-Phase treten die Patienten in eine mindestens 48-wöchige offene und kontrollierte Behandlungsphase ein. Danach haben die Patienten die Möglichkeit des Roll-Overs in eine Erweiterungsphase, um mit BIC/FTC/TAF weiter bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder bis zum Stopp des Forschungsprogramms behandelt zu werden. Nutzen die Patienten diese Option nicht, treten sie direkt in die 30-tägige Follow-Up Phase ein. Die Daten in der vorliegenden Nutzenbewertung basieren auf der Woche 48 Interimanalyse, der Zeitpunkt zu dem alle Patienten die Woche 48-Visite abgeschlossen haben oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben.

Die Studie ist international und multizentrisch. Die Zentren erstrecken sich auf die folgenden Länder: Dominikanische Republik, Russische Föderation, Thailand, Uganda und USA.

Die Patienten wurden durch IVRS/IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Dabei wurde nach vorherigem Behandlungsregime (EVG/COBI/FTC/TAF, EVG/COBI/FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF) stratifiziert.

Studienpopulation – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Studie GS1489

In die Studie GS1489 wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine Infektion mit HIV-1 aufweisen und antiretroviral nicht-vorbehandelt waren. Die Patienten mussten außerdem eine Viruslast von ≥ 500 Kopien/mL und eine adäquate Nierenfunktion, definiert durch $eGFR_{CG} \geq 50$ mL/min, aufweisen. Eine Genotypisierung zum Screening musste Sensitivität gegenüber FTC, TFV, 3TC und ABC zeigen. Außerdem war jegliche

antiretrovirale Vorbehandlung, abgesehen von einer Präexpositionsprophylaxe (PrEP) oder Postexpositionsprophylaxe (PEP) bis zu einem Monat vor Screening, ausgeschlossen.

Ausschlusskriterien waren unter anderem das Auftreten eines AIDS-definierendes Ereignisses (CDC Klasse C; im CSR beschrieben als Stage 3 HIV-related Opportunistic Illness) innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening, parenteral behandlungsbedürftige schwere Infektionen, Schwangerschaft oder die Einnahme von Medikamenten, die nicht zusammen mit den in der Studie verabreichten Substanzen eingenommen werden sollten.

Die Patienten beider Behandlungsarme waren im Mittel 34 Jahre alt. Entsprechend der höheren Prävalenz der HIV-1-Infektion unter Männern in Europa und den USA wurden deutlich mehr Männer als Frauen in die Studie eingeschlossen (BIC/FTC/TAF vs. ABC/DTG/3TC: 90,8% vs. 89,5%). Die Patienten wiesen im Mittel zu Baseline einen BMI von 25,9 kg/m² im BIC/FTC/TAF-Arm und 26,1 kg/m² im ABC/DTG/3TC-Arm auf.

Der Großteil der eingeschlossenen Patienten ist kaukasischer Herkunft (57,7% vs. 56,8%). Die zweitgrößte Gruppe bilden schwarze Patienten, deren Anteil bei 36,3% im BIC/FTC/TAF-Arm und bei 35,6% im ABC/DTG/3TC-Arm liegt. Weitere Patientengruppen sind asiatischer Herkunft (1,9% vs. 3,2%), Indianer/Ureinwohner Alaskas (0,6% vs. 1,3%) oder anderer Herkunft (2,9% vs. 2,5%).

Die Baseline-Viruslast betrug im Mittel 4,41 bzw. 4,42 log₁₀ Kopien/mL im BIC/FTC/TAF- bzw. im ABC/DTG/3TC-Arm. Deutlich über 80% der Patienten je Behandlungsarm wiesen zu Baseline eine HIV-1-RNA-Viruslast ≤100.000 Kopien/mL auf.

Die mittlere CD4-Zellzahl zu Baseline betrug 453 Zellen/μL im BIC/FTC/TAF-Arm. Bei Patienten des ABC/DTG/3TC-Arms betrug die Baseline-CD4-Zellzahl im Mittel 476 Zellen/μL. In beiden Behandlungsarmen wies der überwiegende Anteil der Patienten zu Baseline eine CD4-Zellzahl ≥500 Zellen/μL auf. Bei nur sehr wenigen Patienten lag die CD4-Zellzahl zu Baseline unter 50 Zellen/μL (2,2% vs. 3,2%).

In beiden Behandlungsarmen wiesen über 90% der Patienten zu Baseline einen asymptomatischen Krankheitsstatus auf. Symptomatische HIV-Infektionen lagen bei 5,1% der Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm und 4,4% der Patienten im ABC/DTG/3TC-Arm vor. Das Krankheitsbild AIDS lag bei 3,8% bzw. 4,8% der BIC/FTC/TAF- bzw. ABC/DTG/3TC-Patienten zu Baseline vor.

Die eGFR_{CG} lag im Behandlungsarm BIC/FTC/TAF zu Baseline im Mittel bei 131,0 mL/min, im Behandlungsarm ABC/DTG/3TC lag die mittlere eGFR_{CG} bei 128,8 mL/min und damit in beiden Behandlungsarmen deutlich im Normbereich.

Keiner der Patienten hatte zu Baseline eine nachgewiesene HIV/HBV-Koinfektion; bei einem Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms und bei drei Patienten des ABC/DTG/3TC-Arms war der HBV-Infektionsstatus zu Baseline unbekannt. Nachweislich mit HCV koinfiziert waren vier Patienten im ABC/DTG/3TC-Arm und kein Patient im BIC/FTC/TAF-Arm.

Lediglich 6,1% der Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm und 5,1% der Patienten im ABC/DTG/3TC-Arm brachen die Behandlung vor dem Datenschnitt zu Woche 48 ab. Der häufigste Abbruchgrund war Lost-to-follow-up. Die Studie brachen 5,7% der BIC/FTC/TAF-Patienten und 4,4% der ABC/DTG/3TC-Patienten vorzeitig ab. Auch hier war der Hauptgrund in beiden Behandlungsarmen Lost-to-follow-up.

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

In der Studie wurden 316 Patienten auf eine Behandlung mit BIC/FTC/TAF und 315 Patienten auf eine Behandlung mit ABC/DTG/3TC randomisiert. Für Wirksamkeitsendpunkte wurde das Full-Analysis-Set (FAS) als primäres Set herangezogen, das aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, besteht. Die Patienten wurden in der Analyse jeweils gemäß der in der Randomisierung zugewiesenen Behandlung berücksichtigt. Zwei der auf BIC/FTC/TAF randomisierten Patienten erhielten keine Behandlung und wurden daher nicht in das FAS eingeschlossen. Im Weiteren wird dieses Analyse-Set als ITT-Population bezeichnet, dies auch vor dem Hintergrund, dass ein vernachlässigbarer Anteil randomisierter, aber nicht behandelter Patienten nicht in diesem Analyse-Set berücksichtigt wurde. Die Safety-Population, bestehend aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, schloss jeweils die gleiche Anzahl an Patienten ein. Dabei wurden die Patienten gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung gruppiert.

Für die Studie GS1489 werden Daten zum 48 Wochen-Datenschnitt dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle randomisierten Patienten die Woche 48-Visite abgeschlossen oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen.

Studie GS1490

In die Studie GS1490 wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine Infektion mit HIV-1 aufweisen und antiretroviral nicht-vorbehandelt waren. Die Patienten mussten außerdem eine Viruslast von ≥ 500 Kopien/mL und eine $eGFR_{CG} \geq 30$ mL/min aufweisen. Eine Genotypisierung zum Screening musste Sensitivität gegenüber FTC und TFV zeigen. Außerdem war jegliche antiretrovirale Vorbehandlung, abgesehen von einer PrEP oder PEP bis zu einem Monat vor Screening, ausgeschlossen

Ausschlusskriterien waren unter anderem das Auftreten eines AIDS-definierendes Ereignisses (CDC Klasse C; im CSR beschrieben als Stage 3 HIV-related Opportunistic Illness) innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening, parenteral behandlungsbedürftige schwere Infektionen, Schwangerschaft oder die Einnahme von Medikamenten, die nicht zusammen mit den in der Studie verabreichten Substanzen eingenommen werden sollten.

Die Patienten beider Behandlungsarme waren im Mittel 37 Jahre alt. Entsprechend der höheren Prävalenz der HIV-1-Infektion unter Männern in Europa und den USA wurden deutlich mehr Männer als Frauen in die Studie eingeschlossen (BIC/FTC/TAF vs.

DTG+FTC/TAF: 87,5% vs. 88,6%). Die Patienten wiesen im Mittel zu Baseline einen BMI von 25,8 kg/m² im BIC/FTC/TAF-Arm und 26,2 kg/m² im DTG+FTC/TAF-Arm auf.

Der Großteil der eingeschlossenen Patienten ist kaukasischer Herkunft (57,2% vs. 60,0%). Die zweitgrößte Gruppe bilden schwarze Patienten, deren Anteil bei 30,3% im BIC/FTC/TAF-Arm und bei 30,8% im DTG+FTC/TAF-Arm lag. Weitere Patientengruppen sind asiatischer Herkunft (2,2% vs. 3,1%), Indianer/Ureinwohner Alaskas (0,3% vs. 0,3%) oder anderer Herkunft (9,7% vs. 5,8%).

Die Baseline-Viruslast betrug im Mittel 4,39 bzw. 4,42 log₁₀ Kopien/mL im BIC/FTC/TAF- bzw. im DTG+FTC/TAF-Arm. Rund 80% der Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm wiesen zu Baseline eine HIV-1-RNA-Viruslast ≤100.000 Kopien/mL auf. Der Anteil der Patienten im DTG+FTC/TAF-Arm liegt mit 83,4% etwas darüber.

Die mittlere CD4-Zellzahl zu Baseline betrug 457 Zellen/μL im BIC/FTC/TAF-Arm. Bei den Patienten des DTG+FTC/TAF-Arms betrug die Baseline-CD4-Zellzahl im Mittel 454 Zellen/μL. In beiden Behandlungsarmen wies der überwiegende Anteil der Patienten zu Baseline eine CD4-Zellzahl ≥500 Zellen/μL auf. Bei nur sehr wenigen Patienten lag die CD4-Zellzahl zu Baseline unter 50 Zellen/μL (4,7% vs. 4,0%).

In beiden Behandlungsarmen wiesen rund 90% der Patienten zu Baseline einen asymptomatischen Krankheitsstatus auf. Symptomatische HIV-Infektionen lagen zu Baseline bei 3,1% der Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm und 3,4% der Patienten im DTG+FTC/TAF-Arm vor. Das Krankheitsbild AIDS lag bei 7,5% bzw. 8,0% der BIC/FTC/TAF- bzw. DTG+FTC/TAF-Patienten zu Baseline vor.

Die eGFR_{CG} lag im Behandlungsarm BIC/FTC/TAF zu Baseline im Mittel bei 122,8 mL/min, im Behandlungsarm DTG+FTC/TAF lag die mittlere eGFR_{CG} bei 129,2 mL/min und damit in beiden Behandlungsarmen deutlich im Normbereich.

8 (2,5%) BIC/FTC/TAF-Patienten und 6 (1,8%) DTG+FTC/TAF-Patienten hatten zu Baseline eine nachgewiesene HIV/HBV-Koinfektion; bei zwei Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms und bei einem Patienten des DTG+FTC/TAF-Arms war der HBV-Infektionsstatus zu Baseline unbekannt. Nachweislich mit HCV koinfiziert waren jeweils 5 Patienten im DTG+FTC/TAF- und im BIC/FTC/TAF-Arm.

Lediglich 8,8% der Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm und 6,2% der Patienten im DTG+FTC/TAF-Arm brachen die Behandlung vor dem Datenschnitt zu Woche 48 ab. Die häufigsten Abbruchgründe waren Patientenentscheidung (2,2% der Patienten in beiden Armen) und Lost-to-follow-up (2,5% vs. 1,5%). Die Studie brachen 7,5% der BIC/FTC/TAF-Patienten und 5,5% der DTG+FTC/TAF-Patienten vorzeitig ab. Hier war der Hauptgrund in beiden Behandlungsarmen, neben Lost-to-follow-up (2,5% vs. 1,5%), Einverständnis zurückgezogen (2,2% vs. 2,5%).

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

In der Studie wurden 327 Patienten auf eine Behandlung mit BIC/FTC/TAF und 330 Patienten auf eine Behandlung mit DTG+FTC/TAF randomisiert. Für Wirksamkeitsendpunkte wurde das FAS (im Weiteren als ITT-Population bezeichnet) als primäres Set herangezogen, das aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, besteht. Die Patienten wurden in der Analyse jeweils gemäß der in der Randomisierung zugewiesenen Behandlung berücksichtigt. Sieben BIC/FTC/TAF- und fünf DTG+FTC/TAF-Patienten erhielten keine Behandlung und wurden daher nicht in das FAS eingeschlossen. Die Safety-Population, bestehend aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, schloss jeweils die gleiche Anzahl an Patienten ein. Dabei wurden die Patienten gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung gruppiert.

Für die Studie GS1490 werden Daten zum 48 Wochen-Datenschnitt dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle randomisierten Patienten die Woche 48-Visite abgeschlossen oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen.

Studienpopulation – Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Operationalisierung der zVT

Für die Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion hat der G-BA im Beratungsgespräch zu BIC/FTC/TAF als zVT „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“ festgelegt [2].

Die substanzspezifische Zusammensetzung einer individuellen antiretroviralen Therapie ergibt sich also aus Vormedikation und Umstellungsindikation. Die tatsächliche Übersetzung dieser zVT hinsichtlich eines möglicherweise notwendigen Wechsels auf ein individualisiertes neues Regime oder den Verbleib auf dem alten Regime richtet sich somit nach dem Status der aktuellen Therapie dahingehend, ob bei den Patienten eine Umstellungsindikation vorliegt.

Entsprechend hängt auch die Operationalisierung dieser zVT davon ab, ob bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten eine Umstellungsindikation vorliegt oder nicht:

1. Bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, bei denen eine Umstellungsindikation vorliegt, ist eine Umstellung auf eine den patientenindividuellen Voraussetzungen entsprechende Wechseloption im Rahmen der Studie grundsätzlich zu ermöglichen, um die antiretrovirale Therapie entsprechend der Vorgabe zu individualisieren.

2. Bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, ist die bestehende Therapie in logischer Konsequenz bereits vollumfänglich individualisiert, da anderenfalls eine Indikation zur Umstellung vorläge. Folgerichtig ist also bei antiretroviral vorbehandelten Patienten ohne Umstellungsindikation die unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie als adäquate Operationalisierung der zVT der individuellen antiretroviralen Therapie zu sehen. Entsprechend legt der G-BA fest: „Die zVT für Patienten ohne Umstellungsindikation, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen, ist die Fortführung der bisherigen Therapie“ [5].

Studien zum Vergleich des zbAM mit SBR: Zielsetzung und Limitationen

Das primäre Ziel einer antiretroviralen Therapie ist die virologische Suppression. Erfolgt die Umstellung eines antiretroviral vorbehandelten Patienten aufgrund von virologischem Versagen, dient die Umstellung somit dem primären Ziel der Therapie. Erfolgt die Umstellung eines antiretroviral vorbehandelten und unter der bestehenden Behandlung bereits virologisch supprimierten Patienten aufgrund von Nebenwirkungen oder zur Therapievereinfachung muss hingegen sichergestellt sein, dass die Erreichung des Primärziels der virologischen Suppression unter der neuen Therapie erhalten bleibt. Aus diesem Grund fordert die FDA klinische Evidenz für die Umstellung virologisch supprimierter Patienten in Form von Studien, in denen das experimentelle Regime mit der Fortführung der bisherigen, virologisch suppressiven Therapie verglichen wird.

Die Zielsetzung einer solchen Studie ist somit allein der Nachweis der nicht-inferioren virologischen Wirksamkeit der neuen antiretroviralen Therapie bei bereits virologisch supprimierten Patienten – damit ist ein solches Studiendesign allerdings weder für eine umfassende und ausreichende Bewertung der Wirksamkeit noch zur Erfassung von Nebenwirkungen und Bewertung des Verträglichkeitsprofils geeignet:

Bei jeder Umstellung ist, und zwar vollkommen unabhängig von der eingesetzten Substanz, grundsätzlich davon auszugehen, dass unter der neuen antiretroviralen Behandlung nach Umstellung im Rahmen der ersten Gewöhnungsphase UE meist gehäuft auftreten; diese sind in den meisten Fällen nur transient, insgesamt mild und damit tolerabel – vor allem aber sind sie erwartbar, werden damit grundsätzlich antizipiert und sind dem eigentlichen Umstellungsziel per se untergeordnet. Sofern mild und nur vorübergehend auftretend, sind initiale Nebenwirkungen nach Umstellung stets in Relation zum eigentlichen Umstellungsziel – dem Aufrechterhalten der virologischen Suppression – und damit generell als nur eingeschränkt klinisch relevant zu beurteilen.

Damit sind bei Studien im Vergleich zu SBR grundsätzlich verschiedene Bias zu berücksichtigen:

- Selektions-Bias: Bei Einschluss in Studien vs. SBR sind Patienten virologisch supprimiert und in der Regel über mindestens 3, zumeist aber 6 Monate unverändert vorbehandelt. Damit muss bei den eingeschlossenen Patienten nicht nur davon ausgegangen werden, dass die Therapie virologisch und immunologisch gut wirksam war, sondern auch, dass die Therapie grundsätzlich gut vertragen wurde, da Patienten mit Nebenwirkungen mit sehr großer Wahrscheinlichkeit bereits umgestellt wurden. UE treten allerdings gerade nach dem Beginn einer neuen Therapie, in einer anfänglichen Gewöhnungsphase substanzunabhängig regelhaft gehäuft auf. In diesem Zusammenhang konstatiert die EMA im European Public Assessment Report (EPAR) zu FTC/RPV/TDF wie folgt [104]:

“It is recognised that there is an inherent bias in the design of any switch study (against the switch group) in virologically suppressed patients, because such studies select for enrolment those subjects who have been tolerating their baseline regimen”.

Dieser Bias wurde für andere Studien ähnlichen Designs bereits beschrieben – hier für die SWIFT-Studie zur Umstellung von 3TC/ABC auf FTC/TDF (jeweils in Kombination mit PI/r) [105]:

“This finding is not unexpected as previous studies demonstrate an increase in certain adverse events when stable subjects are switched to a new therapy”.

- Reporting Bias: Die meisten Studien im Vergleich zu SBR werden aus Praktikabilitätsgründen (unterschiedliche Tablettenzahlen/ Formulierungen) in einem offenen Design durchgeführt. Das heißt, es ist den Patienten bekannt, ob sie eine neue, ihnen unbekannte Therapie (über deren potentielle Nebenwirkungen sie umfassend aufgeklärt werden) oder weiterhin die ursprüngliche, ihnen bekannte und gewohnte Therapie einnehmen. Da sich Patienten unter einer neuen Therapie naturgemäß deutlich intensiver, kritischer und vor allem auch zielgerichtet beobachten, liegt generell ein Reporting Bias hinsichtlich der UE zuungunsten der neuen Medikation, vor.

Damit lässt sich schlussendlich insbesondere bei den nicht-schwerwiegenden, unspezifischen UE nicht klar zuordnen und damit abgrenzen, ob das nach Umstellung aufgetretene UE der Umstellung als solcher (Selektions-Bias), respektive der kritischeren Eigenwahrnehmung des Patienten (Reporting Bias) geschuldet ist oder tatsächlich dem zbAM. Eine Bewertung des Verträglichkeitsprofils des zbAM ist damit in diesem Studien-Setting insbesondere für die nicht-schwerwiegenden UE nicht sinnvoll, weil die Ergebnisse schlussendlich nicht belastbar sind.

Eine weitere Problematik des Studiendesigns ergibt sich aus dem potentiellen Vorliegen einer Umstellungsindikation bei den eingeschlossenen Patienten, und damit der Umsetzung der zVT und damit schlussendlich der Nutzenbewertungsrelevanz: Grundsätzlich ist bei einer Studie, in der im Vergleichsarm die unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie gefordert ist, davon auszugehen, dass die eingeschlossenen Patienten keine medizinisch relevante Umstellungsindikation aufweisen, da diese Patienten von ihren Behandlern

keinesfalls in eine solche Studie eingeschlossen werden würden – dies wäre sowohl medizinisch fragwürdig als auch ethisch nicht vertretbar. Eine virologische Umstellungsindikation lässt sich zudem auch aufgrund der Tatsache ausschließen, dass in den Studien vs. SBR virologische Suppression ein Einschlusskriterium ist. Da somit ausschließlich Patienten ohne Umstellungsindikation eingeschlossen wurden, ist die Operationalisierung der individuellen antiretroviralen Therapie als SBR zu definieren, womit die zu antiretroviral vorbehandelten Patienten vorliegenden Studien somit zunächst als grundsätzlich nutzenbewertungsrelevant einzustufen sind. Demgegenüber können in Studien, in denen sowohl eine Randomisierung auf eine experimentelle Therapie als auch SBR erfolgen kann, zwar keine Patienten mit einer medizinischen Umstellungsindikation eingeschlossen werden – gleichzeitig ist jedoch davon auszugehen, dass die Patienten, die an einer solchen Studie teilnehmen, den grundsätzlichen Wunsch oder aber zumindest ein grundsätzliches Interesse an einer neuen Therapie haben. Damit ließe sich bereits die Teilnahme an der Studie als solche potentiell als patientenseitiger Umstellungswunsch interpretieren – und dieser stellt nach Auffassung des G-BA im Verfahren zu FTC/TDF/RPV eine Umstellungsindikation dar: „Die Fortführung der bisherigen antiretroviralen Therapie, bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit einem PI/r ist keine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zVT „individuelle antiretrovirale Therapie“, da in der Studie GS-US-264-0106 der zuvor angegebene Wechselwunsch der Patienten nicht berücksichtigt wurde“ [106].

Studie GS1844

In der Studie wurde die Umstellung auf BIC/FTC/TAF verglichen mit der unveränderten Fortführung einer bestehenden ABC/DTG/3TC-Therapie (SBR).

Es wurden erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion eingeschlossen, die antiretroviral vorbehandelt waren. Die Patienten mussten über mindestens drei konsekutive Monate vor Screening und zum Zeitpunkt des Screenings virologisch supprimiert (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) sein. Die Patienten mussten außerdem eine eGFR_{CG} ≥50 mL/min aufweisen.

Wichtige Ausschlusskriterien waren unter anderem eine Schwangerschaft, schwere Infektionen oder die Einnahme von Medikamenten, die nicht zusammen mit den in der Studie verabreichten Substanzen eingenommen werden sollten.

Die Patienten waren im BIC/FTC/TAF-Arm bzw. im SBR-Arm im Mittel 46 bzw. 45 Jahre alt. Es wurden deutlich mehr Männer in die Studie eingeschlossen, was die höhere Prävalenz der HIV-1-Infektion unter Männern in Deutschland/Europa und den USA widerspiegelt. Der mittlere Baseline-BMI betrug im BIC/FTC/TAF-Arm 27,3 kg/m² und im SBR-Arm 27,1 kg/m².

Der Großteil der Patienten ist kaukasischer Herkunft (BIC/FTC/TAF vs. SBR: 73,0% vs. 71,9%). Schwarze Patienten bilden mit 20,9% bzw. 22,1% im BIC/FTC/TAF-Arm bzw. im SBR-Arm die zweitgrößte Gruppe. Die übrigen Patienten sind Indianer/Ureinwohner Alaskas, Asiaten, Hawaiianer/Pazifikinsulaner oder anderer Herkunft.

Zu Baseline lag die HIV-1-Viruslast bei 98,6% der Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms unter 50 Kopien/mL. Im SBR-Arm lag der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL bei 96,8%.

Die mittlere CD4-Zellzahl betrug zu Baseline im BIC/FTC/TAF-Arm 752 Zellen/ μ L und im SBR-Arm 694 Zellen/ μ L. Beim Großteil der Patienten lag die CD4-Zellzahl zu Baseline über 500 Zellen/ μ L (80,5% vs. 73,0%). Keiner der Patienten wies eine CD4-Zellzahl unter 50 Zellen/ μ L auf.

Über 85% der Patienten in beiden Behandlungsarmen wiesen einen asymptomatischen Krankheitsstatus auf. Bei 3,2% der Patienten in jedem Behandlungsarm lag eine symptomatische HIV-Infektion vor. Das Krankheitsbild AIDS lag je Behandlungsarm bei rund 10% der Patienten vor.

Die eGFR_{CG} lag im Behandlungsarm BIC/FTC/TAF zu Baseline im Mittel bei 104,3 mL/min, im Behandlungsarm SBR lag die mittlere eGFR_{CG} bei 104,9 mL/min und damit in beiden Behandlungsarmen deutlich im Normbereich.

In keinem Behandlungsarm hatte ein Patient eine nachgewiesene HIV/HBV-Koinfektion zu Baseline. Nachweislich mit HCV koinfiziert waren ein Patient im ABC/DTG/3TC-Arm und kein Patient im BIC/FTC/TAF-Arm.

Im BIC/FTC/TAF-Arm brachen 5,3% der Patienten die Behandlung vorzeitig ab; im SBR-Arm brachen 4,6% der Patienten die Behandlung vorzeitig ab. Hauptabbruchgrund der BIC/FTC/TAF-Patienten waren UE, Patienten des SBR-Arms brachen die Behandlung hauptsächlich aufgrund eigener Entscheidung vorzeitig ab. Zum Datenschnitt zu Woche 48 hatten 3,5% bzw. 4,3% der BIC/FTC/TAF- bzw. SBR-Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen. Die häufigsten Gründe waren Einverständnis zurückgezogen, UE und Lost-to-follow-up.

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Es wurden 284 Patienten auf die Umstellung auf BIC/FTC/TAF und 283 Patienten auf SBR randomisiert. 282 Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm und 281 Patienten im SBR-Arm erhielten mindestens eine Dosis der Studienbehandlung und bilden das FAS (primäres Analyse-Set für Wirksamkeitsendpunkte; im Weiteren als ITT-Population bezeichnet). In der Analyse wurden sie gemäß Gruppenzuteilung bei der Randomisierung berücksichtigt. Das primäre Analyse-Set für Sicherheitsendpunkte war die Safety-Population, die ebenfalls aus allen randomisierten Patienten besteht, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Hier wurden die Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienbehandlung berücksichtigt.

Für die Studie GS1844 werden Daten zum 48 Wochen-Datenschnitt dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle randomisierten Patienten die Woche 48-Visite abgeschlossen oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen.

Wie bereits beschrieben, ist davon auszugehen, dass Patienten, die an einer Studie versus SBR teilnehmen, zwar keine medizinisch relevante Umstellungsindikation aufweisen, jedoch den grundsätzlichen Wunsch oder aber zumindest ein grundsätzliches Interesse an einer neuen Therapie haben. Auf ein grundsätzliches Interesse an einem Therapiewechsel als Resultat einer Unzufriedenheit mit der Verträglichkeit der bestehenden Therapie deuten hier zudem die Baseline-Daten des HIV-SI bei der Auswertung der störenden Symptome (2-4): So berichten in Studie GS1844 zu Baseline allein 35,6% aller SBR-Patienten über Fatigue, 35,5% der SBR-Patienten haben Schlafstörungen und 28,5% der Patienten unter Behandlung mit SBR klagen über störende Muskel-/Gelenkbeschwerden. Eine Interpretation der vom Patienten als störend empfundenen Symptome als Nebenwirkungen (bei virologisch supprimierten Patienten ist das Vorliegen von HIV-assoziierten Symptomen nahezu auszuschließen) ist gleichbedeutend mit dem Vorliegen einer Umstellungsindikation, was wiederum bedeutet, dass die zVT bei einem erheblichen Anteil der eingeschlossenen Patienten (mindestens 35,6% der SBR-Patienten) nicht umgesetzt wurde. Da eine solche Studie, wie oben beschrieben, außerdem weder für eine belastbare Bewertung der Verträglichkeit und Sicherheit des zbAM noch für eine hinreichende Bewertung der Wirksamkeit geeignet ist, wird die Studie GS1844 insgesamt als nicht nutzenbewertungsrelevant bewertet [106]. Aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit wird die Studie im Weiteren dargestellt, jedoch nicht in der Zusatznutzenbewertung berücksichtigt.

Studie GS1878

In der Studie wurde die Umstellung auf BIC/FTC/TAF verglichen mit SBR; diese bestand aus ATV/b oder DRV/b jeweils in Kombination mit entweder FTC/TDF oder ABC/3TC.

Es wurden erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion eingeschlossen, die antiretroviral vorbehandelt waren. Die Patienten mussten über mindestens sechs konsekutive Monate vor Screening und zum Zeitpunkt des Screenings virologisch supprimiert (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) sein. Die Patienten mussten außerdem eine eGFR_{CG} ≥50 mL/min aufweisen.

Wichtige Ausschlusskriterien waren unter anderem eine Schwangerschaft, schwere Infektionen oder die Einnahme von Medikamenten, die nicht zusammen mit den in der Studie verabreichten Substanzen eingenommen werden sollten.

Die Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm bzw. im SBR-Arm waren im Mittel 47 bzw. 46 Jahre alt. Es wurden deutlich mehr Männer in die Studie eingeschlossen, was die höhere Prävalenz der HIV-1-Infektion unter Männern in Deutschland/Europa und den USA widerspiegelt. Der mittlere Baseline-BMI betrug in beiden Behandlungsarmen 27,0 kg/m².

Der Großteil der Patienten ist kaukasischer Herkunft (BIC/FTC/TAF vs. SBR: 64,8% vs. 66,2%). Schwarze Patienten bilden mit 27,2% bzw. 25,1% im BIC/FTC/TAF-Arm bzw. im SBR-Arm die zweitgrößte Gruppe. Die übrigen Patienten sind Indianer/Ureinwohner Alaskas, Asiaten, Hawaiianer/Pazifikinsulaner oder anderer Herkunft.

Zu Baseline lag die HIV-1-Viruslast bei 98,3% der Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms unter 50 Kopien/mL. Im SBR-Arm lag der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL bei 96,5%.

Die mittlere CD4-Zellzahl betrug zu Baseline im BIC/FTC/TAF-Arm 669 Zellen/ μ L und im SBR-Arm 657 Zellen/ μ L. Beim Großteil der Patienten lag die CD4-Zellzahl zu Baseline über 500 Zellen/ μ L (68,3% vs. 65,9%). Keiner der Patienten wies eine CD4-Zellzahl unter 50 Zellen/ μ L auf.

Die eGFR_{CG} lag im Behandlungsarm BIC/FTC/TAF zu Baseline im Mittel bei 109,9 mL/min, im Behandlungsarm SBR lag die mittlere eGFR_{CG} bei 108,4 mL/min und damit in beiden Behandlungsarmen deutlich im Normbereich.

Über 80% der Patienten in beiden Behandlungsarmen wiesen einen asymptomatischen Krankheitsstatus auf. Bei 5,5% der BIC/FTC/TAF-Patienten und bei 7,0% der SBR-Patienten lag eine symptomatische HIV-Infektion vor. Das Krankheitsbild AIDS lag je Behandlungsarm bei rund 11% der Patienten vor.

Im BIC/FTC/TAF-Arm hatten 2,8% der Patienten zu Baseline eine nachgewiesene HIV/HBV-Koinfektion. Im SBR-Arm hatten 2,1% der Patienten eine HBV-Infektion. Nachweislich mit HCV koinfiziert waren jeweils 5 Patienten im DTG+FTC/TAF- und im BIC/FTC/TAF-Arm.

Im BIC/FTC/TAF-Arm brachen 5,5% der Patienten die Behandlung in der randomisierten Phase vorzeitig ab; im SBR-Arm brachen 9,1% der Patienten die Behandlung vorzeitig ab. In beiden Behandlungsarmen brachen die Patienten die Behandlung hauptsächlich aufgrund eigener Entscheidung ab. Zum Datenschnitt zu Woche 48 hatten 4,5% bzw. 7,0% der BIC/FTC/TAF- bzw. SBR-Patienten die Studie in der randomisierten Phase vorzeitig abgebrochen. Der häufigste Grund war Einverständnis zurückgezogen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 84,5% der BIC/FTC/TAF-Patienten die randomisierte Phase der Studie abgeschlossen. 241 Patienten waren in die Erweiterungsphase der Studie eingetreten und alle befanden sich zum Datenschnitt noch in Behandlung in der Erweiterungsphase. 83,6% der Patienten des SBR-Arms hatten zum Datenschnitt die randomisierte Phase der Studie abgeschlossen und alle bis auf einen Patienten befanden sich zum Datenschnitt noch in Behandlung in der Erweiterungsphase.

In beiden Behandlungsarmen war der überwiegende Anteil der Patienten mit DRV/b+FTC/TDF vorbehandelt (48,3% vs. 46,3%), gefolgt von einer Vorbehandlung mit ATV/b+FTC/TDF (36,2% vs. 38,3%). Die restlichen Anteile der Patienten verteilen sich in jedem Behandlungsarm etwa gleichmäßig auf eine Behandlung mit ATV/b bzw. DRV/b in Kombination mit ABC/3TC.

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Es wurden 290 Patienten auf die Umstellung auf BIC/FTC/TAF und 288 Patienten auf SBR randomisiert. 290 Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm und 287 Patienten im SBR-Arm erhielten mindestens eine Dosis der Studienbehandlung und bildeten das FAS (primäres Analyse-Set für Wirksamkeitsendpunkte; im Weiteren als ITT-Population bezeichnet). In der Analyse wurden sie gemäß Gruppeneinteilung bei der Randomisierung berücksichtigt. Das primäre Analyse-Set für Sicherheitsendpunkte war die Safety-Population, die ebenfalls aus allen randomisierten Patienten bestand, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Hier wurden die Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienbehandlung berücksichtigt.

Für die Studie GS1878 werden Daten zum 48 Wochen-Datenschnitt dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle randomisierten Patienten die Woche 48-Visite abgeschlossen oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen.

Wie bereits beschrieben, ist davon auszugehen, dass Patienten, die an einer Studie versus SBR teilnehmen, zwar keine medizinisch relevante Umstellungsindikation aufweisen, jedoch den grundsätzlichen Wunsch oder aber zumindest ein grundsätzliches Interesse an einer neuen Therapie haben. Auf ein grundsätzliches Interesse an einem Therapiewechsel als Resultat einer Unzufriedenheit mit der Verträglichkeit der bestehenden Therapie deuten auch in der Studie GS1878 die Baseline-Daten des HIV-SI bei der Auswertung der störenden Symptome (2-4): So berichten in Studie GS1878 zu Baseline allein 36,1% aller SBR-Patienten über Fatigue, 29,0% der SBR-Patienten fühlen sich traurig, niedergeschlagen oder depressiv und 29,7% der Patienten unter Behandlung mit SBR haben Schlafstörungen. Eine Interpretation der vom Patienten als störend empfundenen Symptome als Nebenwirkungen ist gleichbedeutend mit einer Umstellungsindikation, entsprechend wurde die zVT bei einem erheblichen Anteil der eingeschlossenen Patienten (mindestens 36,1% der SBR-Patienten) nicht umgesetzt. Da eine solche Studie, wie oben beschrieben, außerdem weder für eine belastbare Bewertung der Verträglichkeit und Sicherheit des zbAM noch für eine hinreichende Bewertung der Wirksamkeit geeignet ist, wird die Studie GS1878 insgesamt als nicht nutzenbewertungsrelevant bewertet [106]. Aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit wird die Studie im Weiteren dargestellt, jedoch nicht in der Zusatznutzenbewertung berücksichtigt.

Studie GS1961

In der Studie wurde die Umstellung auf BIC/FTC/TAF verglichen mit SBR; diese bestand aus entweder aus EVG/COBI/FTC/TAF, EVG/COBI/FTC/TDF oder einer Kombination aus ATV/r und FTC/TDF.

Es wurden erwachsene Frauen mit HIV-1-Infektion eingeschlossen, die antiretroviral vorbehandelt waren. Die Patienten mussten über mindestens drei konsekutive Monate vor Screening und zum Zeitpunkt des Screenings virologisch supprimiert (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) sein. Die Patienten mussten außerdem eine eGFR_{CG} ≥50 mL/min aufweisen.

Wichtige Ausschlusskriterien waren unter anderem eine Schwangerschaft, schwere Infektionen oder die Einnahme von Medikamenten, die nicht zusammen mit den in der Studie verabreichten Substanzen eingenommen werden sollten.

Die Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm sowie im SBR-Arm waren im Mittel 40 Jahre alt. Es wurden ausschließlich Frauen in die Studie eingeschlossen. Der mittlere Baseline-BMI betrug im BIC/FTC/TAF-Arm 25,5 kg/m² und im SBR-Arm 27,1 kg/m².

Der Großteil der Patienten ist schwarz (BIC/FTC/TAF vs. SBR: 38,9% vs. 35,2%). Kaukasische Patienten bilden mit 28,2% bzw. 28,4% im BIC/FTC/TAF-Arm bzw. im SBR-Arm die zweitgrößte Gruppe. Die übrigen Patienten sind Asiaten oder anderer Herkunft.

Zu Baseline lag die HIV-1-Viruslast bei allen Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms unter 50 Kopien/mL. Im SBR-Arm lag der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL bei 98,7%.

Die mittlere CD4-Zellzahl betrug zu Baseline im BIC/FTC/TAF-Arm 712 Zellen/μL und im SBR-Arm 738 Zellen/μL. Beim Großteil der Patienten lag die CD4-Zellzahl zu Baseline über 500 Zellen/μL (81,2% vs. 85,2%). Keiner der Patienten wies eine CD4-Zellzahl unter 50 Zellen/μL auf.

Die eGFR_{CG} lag im Behandlungsarm BIC/FTC/TAF zu Baseline im Mittel bei 103,0 mL/min, im Behandlungsarm SBR lag die mittlere eGFR_{CG} bei 107,7 mL/min und damit in beiden Behandlungsarmen deutlich im Normbereich.

Über 85% der Patienten in beiden Behandlungsarmen wiesen einen asymptomatischen Krankheitsstatus auf. Bei 7,7% der BIC/FTC/TAF-Patienten und bei 6,4% der SBR-Patienten lag eine symptomatische HIV-Infektion vor. Das Krankheitsbild AIDS lag je Behandlungsarm unter 5%.

Im BIC/FTC/TAF-Arm hatten 2,1% der Patienten zu Baseline eine nachgewiesene HIV/HBV-Koinfektion. Im SBR-Arm hatten 0,8% der Patienten eine HBV-Infektion. Nachweislich mit HCV koinfiziert waren 2,1% der Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm. Im SBR-Arm waren 3,0% der Patienten mit HCV koinfiziert.

Im BIC/FTC/TAF-Arm brachen 1,3% der Patienten die Behandlung vor Woche 48 vorzeitig ab; im SBR-Arm brachen 2,1% der Patienten die Behandlung vorzeitig ab. Im BIC/FTC/TAF-Arm erfolgten alle Behandlungsabbrüche aufgrund von Schwangerschaft. Im SBR-Arm brachen die Patienten die Behandlung hauptsächlich aufgrund von Prüfarzt-Entscheidung ab. Zum Datenschnitt zu Woche 48 hatten 1,3% bzw. 2,1% der BIC/FTC/TAF- bzw. SBR-Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 98,3% der BIC/FTC/TAF-Patienten die Woche 48 der Studie abgeschlossen. Alle Patienten waren in die Erweiterungsphase der Studie eingetreten und befanden sich zum Datenschnitt noch in Behandlung in der Erweiterungsphase. 96,6% der Patienten des SBR-Arms hatten zum Datenschnitt Woche 48 der Studie abgeschlossen und 228 Patienten waren in die

Erweiterungsphase der Studie eingetreten und befanden sich, bis auf einen Patienten, zum Datenschnitt noch in Behandlung in der Erweiterungsphase.

In beiden Behandlungsarmen waren 53% der Patienten mit EVG/COBI/FTC/TAF vorbehandelt, nächst häufigste Vorbehandlung war EVG/COBI/FTC/TDF (42,3% vs. 41,5%). Alle weiteren Patienten waren mit ATV/r+FTC/TAF vorbehandelt.

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Es wurden 235 Patienten auf die Umstellung auf BIC/FTC/TAF und 237 Patienten auf SBR randomisiert. 234 Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm und 236 Patienten im SBR-Arm erhielten mindestens eine Dosis der Studienbehandlung und bildeten das FAS (primäres Analyse-Set für Wirksamkeitsendpunkte; im Weiteren als ITT-Population bezeichnet). In der Analyse wurden sie gemäß Gruppenzuteilung bei der Randomisierung berücksichtigt. Das primäre Analyse-Set für Sicherheitsendpunkte war die Safety-Population, die ebenfalls aus allen randomisierten Patienten bestand, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Hier wurden die Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienbehandlung berücksichtigt.

Für die Studie GS1961 werden Daten zum 48 Wochen-Datenschnitt dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle randomisierten Patienten die Woche 48-Visite abgeschlossen oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen.

Wie bereits beschrieben, ist davon auszugehen, dass Patienten, die an einer Studie versus SBR teilnehmen, zwar keine medizinisch relevante Umstellungsindikation aufweisen, jedoch den grundsätzlichen Wunsch oder aber zumindest ein grundsätzliches Interesse an einer neuen Therapie haben. Zwar liegen für die Studie GS1961 keine Daten-basierten Anhaltspunkte hinsichtlich des Vorliegens einer Umstellungsindikation vor. Dessen ungeachtet ist jedoch aufgrund der vergleichbaren Studiendesigns der Studien GS1961, GS1844 und GS1878 davon auszugehen, dass Patienten in die Studie GS1961 eingeschlossen wurden, die eine Umstellungsindikation aufweisen. Da eine solche Studie, wie oben beschrieben, außerdem weder für eine belastbare Bewertung der Verträglichkeit und Sicherheit des zbAM noch für eine hinreichende Bewertung der Wirksamkeit geeignet ist, wird die Studie GS1961 insgesamt als nicht nutzenbewertungsrelevant bewertet [106]. Aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit wird die Studie im Weiteren dargestellt, jedoch nicht in der Zusatznutzenbewertung berücksichtigt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag ist aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen mit der HIV-infizierten deutschen Population gegeben. Dies wird durch die epidemiologische Erhebung des Robert Koch-Instituts (RKI)

zur Geschlechts- und Altersverteilung neu-diagnostizierter HIV-Fälle in Deutschland bestätigt, wonach seit mehreren Jahren ca. 80% der neu-diagnostizierten HIV-Fälle männlich sind und die primär betroffene Altersgruppe zwischen 20 und 59 Jahren liegt (Altersmedian Männer: 37 Jahre, Frauen: 34 Jahre) [107]. Die Zusammenfassung der Patientencharakteristika zeigt, dass die Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Die Patienten der jeweiligen Studienpopulationen sind im Median zwischen 31 und 34 Jahren alt und der überwiegende Anteil ist männlich (Anteil der Männer lag in beiden Studien bei ca. 89%). Der Anteil an Patienten kaukasischer Abstammung liegt in den Studien bei ca. 58% und stellt die Mehrheit der in die Studien eingeschlossenen Patienten dar. Daher sind die demografischen Merkmale der beiden Studienpopulationen im Hinblick auf Geschlecht, Alter und Abstammung auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Hinsichtlich virologischer (HIV-1-RNA-Viruslast) und immunologischer (CD4-Zellzahl) Parameter spiegeln die Studienpopulationen typische HIV-1-Patienten wider, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten haben. Im deutschen Versorgungskontext stellt die virologische Wirksamkeit, d. h. die Absenkung der Viruslast auf <50 Kopien/mL, den primär relevanten und damit einen bedeutenden Endpunkt dar, da die Absenkung der Viruslast und deren Erhaltung unter der Nachweisgrenze Leitlinien-gemäß das primäre Therapieziel darstellt [31]. Auch in der EMA-Leitlinie wird dieser Endpunkt als primärer Endpunkt empfohlen, vorzugsweise sollte dieser mittels Snapshot-Algorithmus berechnet werden [6]. Als weiterer klinisch entscheidender Verlaufsparemeter unter Therapie und zur Prognose dient neben der Viruslast die CD4-Zellzahl [28], deren Erhebung im Therapieverlauf auch den Forderungen der EMA-Leitlinie entspricht, für die die Darstellung der immunologischen Wirksamkeit, d. h. die Veränderung der CD4-Zellzahl, ebenfalls von elementarer Bedeutung ist [6].

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die vorliegenden Studienpopulationen zum einen der HIV-infizierten deutschen antiretroviral nicht-vorbehandelten Bevölkerung entspricht und die Studien zum anderen gemäß deutscher Standards und Methoden zur Behandlung einer HIV-Infektion durchgeführt wurden.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Da die Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten nicht nutzenbewertungsrelevant sind und somit kein Anspruch auf Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext erhoben wird, wird auf die Bewertung zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext verzichtet.

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 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten							
GS1489	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS1490	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Antiretroviral vorbehandelte Patienten							
GS1844	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS1878	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
GS1961	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Studien GS1489 und GS1490

Da in den Studien GS1489 und GS1490 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. In beiden Studien waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig bewertet.

Verzerrungspotenzial – Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Studie GS1844

Da in der Studie GS1844 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt

wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studien GS1878 und GS1961

Da in den Studien GS1878 und GS1961 ein IVRS/TWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren weder die Patienten noch die Prüfarzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet. Dies führt jedoch nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Einfluss der fehlenden Verblindung auf ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wird für die einzelnen Endpunkte separat diskutiert. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden und es liegen auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese beiden Studien als niedrig eingestuft.

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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)	Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)	Symptomatik anhand des HIV-SI	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PSQI	UE ^a
GS1489	ja	ja	ja	ja	ja	ja
GS1490	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Die Endpunkte Mortalität, Gesamtrate UE, SUE, UE Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund von UE, UE von Interesse und AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) werden im Weiteren in einem gemeinsamen Abschnitt Unerwünschte Ereignisse dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Endpunkte gemeinsam bewertet.

AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, CD4=Cluster of Differentiation 4, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HIV-SI=HIV Symptom Index, PSQI=Pittsburg Schlafqualitäts-Index, SF-36=Short Form 36, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den RCT zu antiretroviral vorbehandelten Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen)	Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PSQI	UE		
					Gesamtraten und häufige UE bzw. SUE ^a	UE anhand des HIV-SI	UE anhand des UCLA SCTC GIT
GS1844	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
GS1878	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
GS1961	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein

a: Die Endpunkte Mortalität, Gesamtrate UE, SUE, UE Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund von UE, UE von Interesse, UE anhand des HIV-SI, UE anhand des UCLA SCTC GIT und AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) werden im Weiteren in einem gemeinsamen Abschnitt Unerwünschte Ereignisse dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Endpunkte gemeinsam bewertet.

AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, CD4=Cluster of Differentiation 4, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HIV-SI=HIV Symptom Index, PSQI=Pittsburg Schlafqualitäts-Index, SF-36=Short Form 36, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UCLA SCTC GIT=University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract, UE=Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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.

4.3.1.3.1.1 Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen) – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen)

Studie	Operationalisierung
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten	
GS1489	<p>Virologische Wirksamkeit wurde mittels Snapshot-Algorithmus bewertet. Die Patienten wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt:</p> <p><u>Virologisches Ansprechen</u> Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/mL im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden</p> <p><u>Virologisches Versagen</u> Anteil an Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥ 50 Kopien/mL, oder • fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster <ul style="list-style-type: none"> – aufgrund fehlender Wirksamkeit oder – aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥ 50 Kopien/mL <p><u>Keine Daten im Analysefenster</u> Anteil an Patienten, die aus einem der folgenden Gründe keine Messwerte der HIV-1-RNA im Analysefenster aufwiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieabbruch aufgrund UE oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert) • Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie < 50 Kopien/mL • unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster
GS1490	<p>Virologische Wirksamkeit wurde mittels Snapshot-Algorithmus bewertet. Die Patienten wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt:</p> <p><u>Virologisches Ansprechen</u> Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/mL im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden</p> <p><u>Virologisches Versagen</u> Anteil an Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥ 50 Kopien/mL, oder • fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster <ul style="list-style-type: none"> – aufgrund fehlender Wirksamkeit oder – aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥ 50 Kopien/mL <p><u>Keine Daten im Analysefenster</u> Anteil an Patienten, die aus einem der folgenden Gründe keine Messwerte der HIV-1-RNA im Analysefenster aufwiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieabbruch aufgrund UE oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert) • Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter

Studie	Operationalisierung
	<p>verfügbare HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <50 Kopien/mL</p> <ul style="list-style-type: none"> • unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster
Antiretroviral vorbehandelte Patienten	
GS1844	<p>Virologische Wirksamkeit wurde mittels Snapshot-Algorithmus bewertet. Die Patienten wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt:</p> <p><u>Virologisches Ansprechen</u> Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA<50 Kopien/mL im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden</p> <p><u>Virologisches Versagen</u> Anteil an Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥ 50 Kopien/mL, oder • fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster <ul style="list-style-type: none"> – aufgrund fehlender Wirksamkeit oder – aufgrund UE oder Tod und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥ 50 Kopien/mL oder – aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥ 50 Kopien/mL <p><u>Keine Daten im Analysefenster</u> Anteil an Patienten, die aus einem der folgenden Gründe keine Messwerte der HIV-1-RNA im Analysefenster aufwiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieabbruch aufgrund UE oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert) • Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <50 Kopien/mL • unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster
GS1878	<p>Virologische Wirksamkeit wurde mittels Snapshot-Algorithmus bewertet. Die Patienten wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt:</p> <p><u>Virologisches Ansprechen</u> Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA<50 Kopien/mL im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden</p> <p><u>Virologisches Versagen</u> Anteil an Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥ 50 Kopien/mL, oder • fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster <ul style="list-style-type: none"> – aufgrund fehlender Wirksamkeit oder – aufgrund UE oder Tod und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥ 50 Kopien/mL oder – aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥ 50 Kopien/mL <p><u>Keine Daten im Analysefenster</u> Anteil an Patienten, die aus einem der folgenden Gründe keine Messwerte der HIV-1-RNA im Analysefenster aufwiesen:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Therapieabbruch aufgrund UE oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert) • Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <50 Kopien/mL • unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster
GS1961	<p>Virologische Wirksamkeit wurde mittels Snapshot-Algorithmus bewertet. Die Patienten wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt:</p> <p><u>Virologisches Ansprechen</u></p> <p>Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA<50 Kopien/mL im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden</p> <p><u>Virologisches Versagen</u></p> <p>Anteil an Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥ 50 Kopien/mL, oder • fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster <ul style="list-style-type: none"> – aufgrund fehlender Wirksamkeit oder – aufgrund UE oder Tod und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥ 50 Kopien/mL oder – aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥ 50 Kopien/mL <p><u>Keine Daten im Analysefenster</u></p> <p>Anteil an Patienten, die aus einem der folgenden Gründe keine Messwerte der HIV-1-RNA im Analysefenster aufwiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieabbruch aufgrund UE oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert) • Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <50 Kopien/mL • unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster
HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RNA=Ribonukleinsäure, UE=Unerwünschtes Ereignis	

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen) in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten						
GS1489	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS1490	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Antiretroviral vorbehandelte Patienten						
GS1844	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS1878	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
GS1961	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT=Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien GS1489 und GS1490 wurde Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) als primärer Endpunkt definiert. In den Studien GS1844, GS1878 und GS1961 wurde Virologisches Versagen (HIV-1-RNA \geq 50 Kopien/mL) als primärer Endpunkt definiert. Die Einstufung der Patienten erfolgte mittels Snapshot-Algorithmus. Die Patienten wurden nach den folgenden Kriterien als virologische Ansprecher, virologische Versager oder Patienten, die keine Daten im Analysefenster aufweisen, eingestuft:

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

Als **virologische Versager** wurden Patienten wie folgt definiert,

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

- aufgrund UE oder Tod und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥ 50 Kopien/mL (nur bei Studien G380-1844 und G380-1878)

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

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

Von Interesse war jeweils das Analysefenster zu Woche 48, das in allen Studien als Tag 295 bis 378 definiert war.

Das interessierende primäre Wirksamkeits-Kriterium in der vorliegenden Nutzenbewertung ist bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten Virologisches Ansprechen. Bei den Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten wird, entsprechend der Präspezifizierung, der Anteil der Patienten mit virologischem Versagen als nutzenbewertungsrelevant eingestuft. Da unter modernen antiretroviralen Therapien, so auch unter den Therapien in den vorgelegten Studien, die Anzahl an Patienten mit virologischem Versagen generell sehr gering ist (z. B. in Studie GS1844: 3 vs. 1 Ereignisse), wären Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt nicht sinnvoll, weshalb Virologisches Ansprechen zusätzlich dargestellt wird und Subgruppenanalysen ausschließlich für diese Operationalisierung präsentiert werden.

Im Zuge der Entwicklung immer sensitiverer und genauerer Tests zum Nachweis der Viruslast im Blut von HIV-Infizierten, besteht die Möglichkeit, eine noch geringere Viruslast als < 50 Kopien/mL sicher nachzuweisen. Aus diesem Grund wurde in den Studien neben dem primären Cut-Off von 50 Kopien/mL zusätzlich der Cut-Off von 20 Kopien/mL betrachtet. Da diese Definition jedoch noch keinen Eingang in die aktuellen Leitlinien von Fachgesellschaften und EMA gefunden hat, wird der Cut-Off von 50 Kopien/mL ebenso wie in den Studien als primärer Cut-Off herangezogen.

Generell ist dem Auswertungszeitpunkt zu Woche 48 bei virologischer Wirksamkeit eine besondere Bedeutung zuzumessen: Zum einen stellt der Anteil der Patienten unter bzw. über der Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL den von EMA und FDA empfohlenen Endpunkt dar, zum anderen ist die Dynamik des Viruslastabfalls nach Therapiebeginn von klinischer Bedeutung – so empfiehlt die Deutsch-Österreichische AIDS-Gesellschaft wie folgt:

„Ein Abfall der HIV-RNA um weniger als $2 \log_{10}$ nach vier Wochen oder eine HIV-RNA > 50 Kopien/mL nach sechs Monaten sollten Anlass sein, die ART zu überprüfen und evtl. umzustellen“ [31].

Ähnliche Empfehlungen finden sich in weiteren relevanten Leitlinien, hier exemplarisch die der International Antiviral Society-USA (IAS-USA):

„Virologic suppression should occur within 24 weeks of ART initiation even when initiated during acute infection“ [108].

Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Verzerrungspotenzial – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Studie GS1489

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie GS1490

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Verzerrungspotenzial – Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Studie GS1844

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie GS1878

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie GS1961

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials aller hier eingeschlossenen Studien, sind die Ergebnisse jeweils mit einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit behaftet.

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.

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-23: Ergebnisse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	290 (92,4)	315	293 (93,0)	0,91 [0,50; 1,65], 0,7509 0,99 [0,95; 1,04], 0,7509 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,7509 ^a
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	286 (89,4)	325	302 (92,9)	0,64 [0,37; 1,11], 0,1147 0,96 [0,92; 1,01], 0,1137 -0,04 [-0,08; 0,01], 0,1122 ^b
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.					
a: RD [95,002%-KI] basierend auf MH-Anteilen, adjustiert für Baseline HIV-1-RNA- und Regions-Stratum (in %): -0,6 [-4,8; 3,6]					
b: RD [95,002%-KI] basierend auf MH-Anteilen, adjustiert für Baseline HIV-1-RNA- und Regions-Stratum (in %): -3,5 [-7,9; 1,0]					
3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, KI=Konfidenzintervall, MH=Mantel-Haenszel, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RNA=Ribonukleinsäure, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofovirafenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

In der Studie GS1489 beträgt die Ansprechrate unter BIC/FTC/TAF 92,4%. Im Vergleichsarm sprachen 93,0% der Patienten virologisch an. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,99 [0,95; 1,04], p=0,7509). Die präspezifizierte Nichtunterlegenheit zur 12%-Grenze hinsichtlich des virologischen Ansprechens konnte gezeigt werden (RD [95,002%-KI] in %: -0,6 [-4,8; 3,6]).

Studie GS1490

In Studie GS1490 erreichten 89,4% der Patienten unter BIC/FTC/TAF und 92,9% der Patienten unter DTG+FTC/TAF ein virologisches Ansprechen. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,96 [0,92; 1,01], p=0,1137). Die präspezifizierte Nichtunterlegenheit zur 12%-Grenze hinsichtlich des virologischen Ansprechens konnte gezeigt werden (RD [95,002%-KI] in %: -3,5 [-7,9; 1,0]).

Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-24: Ergebnisse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	3 (1,1)	281	1 (0,4)	POR: 2,72 [0,38; 19,43], 0,3177 3,01 [0,31; 29,12], 0,3411 2,99 [0,31; 28,57], 0,3417 0,01 [-0,01; 0,02], 0,3165 ^a
GS1878	290	5 (1,7)	287	5 (1,7)	0,99 [0,28; 3,46], 0,9868 0,99 [0,29; 3,38], 0,9868 0,00 [-0,02; 0,02], 0,9868 ^b
GS1961	234	4 (1,7)	236	4 (1,7)	1,01 [0,25; 4,08], 0,9903 1,01 [0,26; 3,99], 0,9903 0,00 [-0,02; 0,02], 0,9903 ^c

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

a: RD [95,002%-KI] basierend auf nicht bedingter exakter Methode unter Verwendung von zwei invertierten einseitigen Tests für Virologisches Versagen (in %): 0,7 [-1,0; 2,8]

b: RD [95,002%-KI] basierend auf nicht bedingter exakter Methode unter Verwendung von zwei invertierten einseitigen Tests für Virologisches Versagen (in %): 0,0 [-2,5; 2,5]

c: RD [95,002%-KI] basierend auf nicht bedingter exakter Methode unter Verwendung von zwei invertierten einseitigen Tests für Virologisches Versagen (in %): 0,0 [-2,9; 2,9]

BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

In Studie GS1844 wiesen 1,1% der BIC/FTC/TAF-Patienten und 0,4% der SBR-Patienten ein virologisches Versagen auf. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 2,72 [0,38; 19,43], p=0,3177). Die präspezifizierte Nichtunterlegenheit zur 4%-Grenze hinsichtlich des virologischen Versagens konnte gezeigt werden (RD [95,002%-KI] in %: 0,7 [-1,0; 2,8]).

Studie GS1878

Der Anteil der Patienten mit virologischem Versagen im BIC/FTC/TAF-Arm der Studie GS1878 beträgt 1,7%. Im SBR-Arm zeigten ebenfalls 1,7% der Patienten ein virologisches Versagen. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,99 [0,29; 3,38], p=0,9868). Die präspezifizierte Nichtunterlegenheit zur 4%-Grenze hinsichtlich des virologischen Versagens konnte gezeigt werden (RD [95,002%-KI] in %: 0,0 [-2,5; 2,5]).

Studie GS1961

Der Anteil der Patienten mit virologischem Versagen in Studie GS1961 beträgt in beiden Armen 1,7%. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,01 [0,26; 3,99], p=0,9903). Die präspezifizierte Nichtunterlegenheit zur 4%-Grenze hinsichtlich des virologischen Versagens konnte gezeigt werden (RD [95,002%-KI] in %: 0,0 [-2,9; 2,9]).

Tabelle 4-25: Ergebnisse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	264 (93,6)	281	267 (95,0)	0,77 [0,37; 1,58], 0,4740 0,99 [0,95; 1,03], 0,4730 -0,01 [-0,05; 0,02], 0,4726 ^a
GS1878	290	267 (92,1)	287	255 (88,9)	1,46 [0,83; 2,56], 0,1900 1,04 [0,98; 1,09], 0,1891 0,03 [-0,02; 0,08], 0,1877 ^b
GS1961	234	224 (95,7)	236	225 (95,3)	1,10 [0,46; 2,63], 0,8389 1,00 [0,97; 1,04], 0,8389 0,00 [-0,03; 0,04], 0,8389 ^c

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

a: RD [95,002%-KI] basierend auf nicht bedingter exakter Methode unter Verwendung von zwei invertierten einseitigen Tests für Virologisches Ansprechen (in %): -1,4 [-5,5; 2,6]

b: RD [95,002%-KI] basierend auf nicht bedingter exakter Methode unter Verwendung von zwei invertierten einseitigen Tests für Virologisches Ansprechen (in %): 3,2 [-1,6; 8,2]

c: RD [95,002%-KI] basierend auf nicht bedingter exakter Methode unter Verwendung von zwei invertierten einseitigen Tests für Virologisches Ansprechen (in %): 0,4 [-3,7; 4,5]

BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

In Studie GS1844 wiesen 93,6% der BIC/FTC/TAF-Patienten und 95,0% der SBR-Patienten ein virologisches Ansprechen auf. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,99 [0,95; 1,03], $p=0,4730$).

Studie GS1878

Der Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen im BIC/FTC/TAF-Arm der Studie GS1878 beträgt 92,1%. Im SBR-Arm erreichten 88,9% der Patienten ein virologisches Ansprechen. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,04 [0,98; 1,09], $p=0,1891$).

Studie GS1961

Der Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen im BIC/FTC/TAF-Arm der Studie GS1961 beträgt 95,7%. Im SBR-Arm erreichten 95,3% der Patienten ein virologisches Ansprechen. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,00 [0,97; 1,04], $p=0,8389$).

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 unterschiedlicher Vergleichstherapien wird keine Meta-Analyse der beiden Studien zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten durchgeführt.

Die Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten zeigen hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich der Patientenpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoptimalisierungen, etc.) sind sich diese Studien sehr ähnlich, sodass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können. Dies auch vor dem Hintergrund, dass SBR unabhängig von den konkret fortgeführten Wirkstoffen die zVT darstellt und entsprechend auch der Vergleich von BIC/FTC/TAF mit unterschiedlichen Wirkstoffen als klinisch homogene Fragestellung anzusehen ist.

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen zu antiretroviral vorbehandelten Patienten, wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen basierend auf allen Studien durchgeführt. Grundsätzlich gilt bei statistisch signifikanter Heterogenität, dass im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für

die Nutzenbewertung herangezogen wird, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

Meta-Analyse (antiretroviral vorbehandelte Patienten)

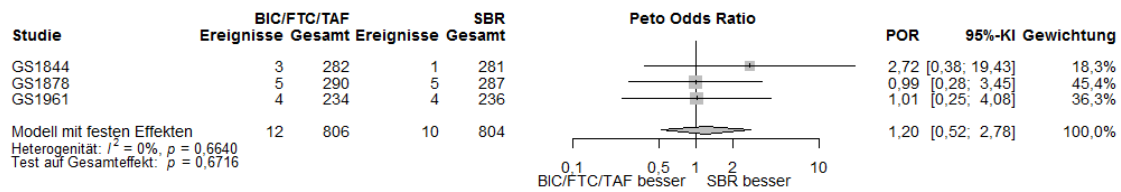


Abbildung 5: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

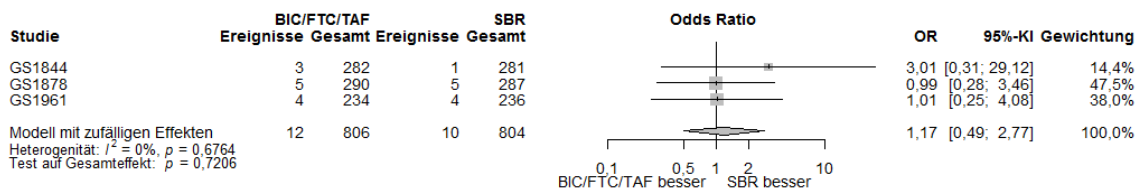


Abbildung 6: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

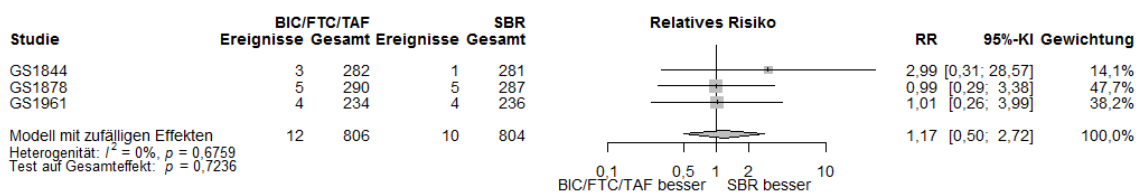


Abbildung 7: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,6640$, $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied

zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,20 [0,52; 2,78], $p=0,6716$). Auch das OR (siehe Abbildung 6) und das RR (siehe Abbildung 7) zeigen ähnliche Ergebnisse.

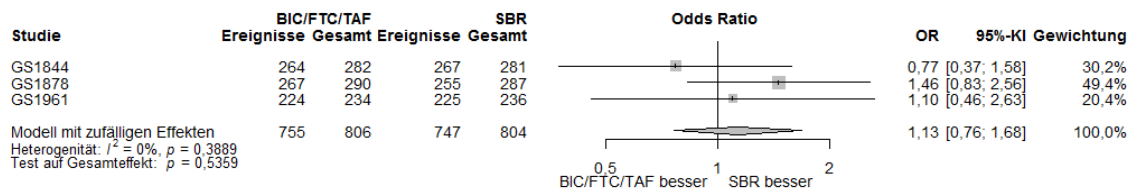


Abbildung 8: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

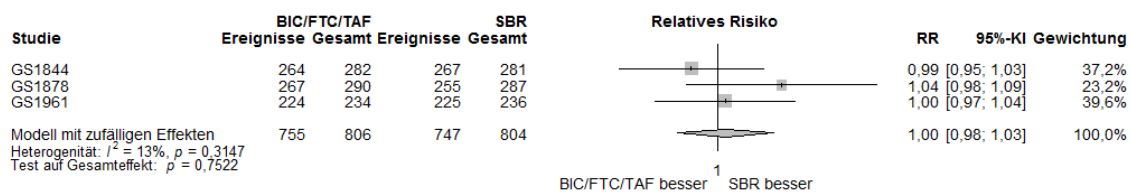


Abbildung 9: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,3147$, $I^2=13\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,98; 1,03], $p=0,7522$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 8.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

Gemäß der Leitlinien-Empfehlungen der Deutsch-Österreichischen AIDS-Gesellschaft ist das primäre Ziel einer antiretroviralen Therapie die dauerhafte Senkung der Viruslast auf <50 Kopien/mL, um nicht nur Mortalität und Morbidität zu vermindern, sondern auch mögliche Resistenzentwicklungen und konsekutives Therapieversagen nachhaltig zu verhindern [31]. Bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten stellt initial das dauerhafte Absenken der Plasmavirämie unter 50 Kopien/mL den primären Endpunkt dar. Wie auch

bereits durch den G-BA und das IQWiG festgestellt, ist die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich unbestritten und der primäre Endpunkt Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen) wird als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ eingeschätzt [20-22]. Die Erhebung zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen) unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Aufgrund der fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz der Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten wird auf die Bewertung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext verzichtet.

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.

4.3.1.3.1.2 Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Studie	Operationalisierung
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten	
GS1489	Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline
GS1490	Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline
Antiretroviral vorbehandelte Patienten	
GS1844	Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline
GS1878	Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline
GS1961	Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline
CD4=Cluster of Differentiation 4	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten						
GS1489	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS1490	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Antiretroviral vorbehandelte Patienten						
GS1844	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS1878	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
GS1961	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT=Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde jeweils operationalisiert als mittlere Veränderung der Anzahl der CD4-Zellen/ μ L zwischen Baseline und Woche 48.

Die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-28: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) bis Woche 48

Studie	zbAM	zVT
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten		
GS1489	7,6%	5,1%
GS1490	10,3%	7,4%
Antiretroviral vorbehandelte Patienten		
GS1844	6,0%	5,0%
GS1878	8,6%	10,8%
GS1961	3,8%	4,7%
zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Fehlende Werte wurden durch LOCF-Imputation ersetzt. Als Sensitivitätsanalyse werden hier auch – sofern in der Studie verfügbar – die beobachteten Daten (Observed-Auswertung)

dargestellt. Subgruppenanalysen werden ausschließlich für die Analyse mittels LOCF-Imputation dargestellt.

Insbesondere zu Beginn einer antiretroviralen Therapie ist dieser Endpunkt hoch patientenrelevant, weil eine größere Dynamik im Anstieg der CD4-Zellzahl eine raschere Rekonstitution des Immunsystems impliziert, und so bei den Patienten mit einem schlechten Immunstatus der für die Entwicklung AIDS-definierender Erkrankungen relevante, niedrige CD4-Zellbereich rascher verlassen wird. Hier ist somit auch dem frühen Zeitpunkt zu Woche 48 eine besondere Relevanz zuzumessen. Da im letzten Jahr in der START-Studie gezeigt werden konnte, dass auch ein Therapiebeginn über 350 Zellen/ μL , respektive noch höheren CD4-Zellzahlen/ μL Vorteile beim klinischen Outcome zeigt [32], ist die Dynamik des Anstiegs mittlerweile generell, das heißt auch unabhängig vom Ausgangswert, patientenrelevant. Bei antiretroviral vorbehandelten Patienten ist der Beibehalt eines guten Immunstatus, respektive die Verbesserung eines suboptimalen Immunstatus als patientenrelevant anzusehen.

Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Verzerrungspotenzial – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Studie GS1489

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie GS1490

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zwar sind die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 leicht erhöht, die Studienabbrecher sind jedoch detailliert beschrieben und die Anteile sind zwischen den Armen ausgeglichen. Vor diesem Hintergrund führt der leicht erhöhte Nichtberücksichtigungsanteil nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu dem Endpunkt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Verzerrungspotenzial – Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Studie GS1844

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie GS1878

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich. Zwar sind die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 leicht erhöht, die Studienabbrecher sind jedoch detailliert beschrieben und die Anteile sind zwischen den Armen ausgeglichen. Vor diesem Hintergrund führt der leicht erhöhte Nichtberücksichtigungsanteil nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu dem Endpunkt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie GS1961

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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.

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-29: Ergebnisse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, LOCF-Imputation, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<i>GS1489</i>					
BIC/FTC/TAF	314	453 (220,8)	314	229 (185,0)	4,00 [-25,09; 33,09], 0,7875
ABC/DTG/3TC	315	476 (231,4)	315	225 (187,2)	
<i>GS1490</i>					
BIC/FTC/TAF	320	457 (255,3)	320	172 (167,9)	-19,00 [-44,89; 6,89], 0,1503
DTG+FTC/TAF	325	454 (231,5)	325	191 (167,5)	

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall,
MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1489

Bis Woche 48 stieg die CD4-Zellzahl in Studie GS1489 mittels LOCF-Imputation unter BIC/FTC/TAF im Mittel numerisch stärker an als unter ABC/DTG/3TC (MD [95%-KI]: 4,00 [-25,09; 33,09], p=0,7875). Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Studie GS1490

In Studie GS1490 zeigte sich zu Woche 48 hinsichtlich Veränderung der CD4-Zellzahl mittels LOCF-Imputation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -19,00 [-44,89; 6,89], p=0,1503).

Tabelle 4-30: Ergebnisse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Observed-Auswertung, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
<i>GS1489</i>					
BIC/FTC/TAF	314	453 (220,8)	290	233 (185,2)	4,00 [-26,20; 34,20], 0,7952
ABC/DTG/3TC	315	476 (231,4)	299	229 (188,8)	
<i>GS1490</i>					
BIC/FTC/TAF	320	457 (255,3)	287	180 (166,6)	-21,00 [-47,92; 5,92], 0,1263
DTG+FTC/TAF	325	454 (231,5)	301	201 (166,4)	
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid					

Studie GS1489

Mittels Observed-Auswertung zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie in der Analyse mittels LOCF-Imputation. Auch hier stieg die CD4-Zellzahl unter BIC/FTC/TAF im Mittel numerisch stärker an als unter ABC/DTG/3TC (MD [95%-KI]: 4,00 [-26,20; 34,20], p=0,7952). Statistische Signifikanz liegt nicht vor.

Studie GS1490

Nach 48 Wochen zeigt sich auch mittels Observed-Auswertung hinsichtlich Veränderung der CD4-Zellzahl kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (MD [95%-KI]: -21,00 [-47,92; 5,92], p=0,1263).

Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-31: Ergebnisse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, LOCF-Imputation, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<i>GS1844</i>					
BIC/FTC/TAF	282	752 (302,2)	282	-25 (182,1)	-31,00 [-62,15; 0,15], 0,0511
SBR	281	694 (291,6)	281	6 (194,8)	
<i>GS1878</i>					
BIC/FTC/TAF	290	669 (303,4)	290	23 (153,5)	23,00 [-2,22; 48,22], 0,0739
SBR	287	657 (285,0)	287	0 (155,6)	
<i>GS1961</i>					
BIC/FTC/TAF	324	712 (268,1)	234	31 (157,1)	12,00 [-17,89; 41,89], 0,4314
SBR	236	738 (268,4)	236	19 (173,2)	
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralfenamid					

Studie GS1844

Nach 48 Wochen zeigt sich mittels LOCF-Imputation hinsichtlich Veränderung der CD4-Zellzahl kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (MD [95%-KI]: -31,00 [-62,15; 0,15], p=0,0511).

Studie GS1878

Zu Woche 48 zeigt sich in Studie GS1878 mittels LOCF-Imputation hinsichtlich Veränderung der CD4-Zellzahl kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 23,00 [-2,22; 48,22], p=0,0739).

Studie GS1961

In Studie GS1961 zeigt sich zu Woche 48 mittels LOCF-Imputation hinsichtlich Veränderung der CD4-Zellzahl kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (MD [95%-KI]: 12,00 [-17,89; 41,89], p=0,4314).

Tabelle 4-32: Ergebnisse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Observed-Auswertung, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<i>GS1844</i>					
BIC/FTC/TAF	282	752 (302,2)	265	-31 (181,3)	-35,00 [-66,64; -3,36], 0,0302 SMD: -0,19 [-0,36; -0,02]
SBR	281	694 (291,6)	267	4 (191,0)	
<i>GS1878</i>					
BIC/FTC/TAF	290	669 (303,4)	265	25 (151,2)	25,00 [-1,70; 51,70], 0,0664
SBR	287	657 (285,0)	256	0 (159,4)	
<i>GS1961</i>					
BIC/FTC/TAF	324	712 (268,1)	225	29 (159,4)	3,00 [-27,48; 33,48], 0,8470
SBR	236	738 (268,4)	225	26 (170,3)	
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralfenamid					

Studie GS1844

Mittels Observed-Auswertung zeigt sich hinsichtlich Veränderung der CD4-Zellzahl nach 48 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (MD [95%-KI]: -35,00 [-66,64; -3,36], p=0,0302, SMD [95%-KI]: -0,19 [-0,36; 0,02]). Die SMD zeigt aber, dass dieser Unterschied nicht klinisch relevant ist.

Studie GS1878

Mittels Observed-Auswertung zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie in der Analyse mittels LOCF-Imputation. Auch hier liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor (MD [95%-KI]: 25,00 [-1,70; 51,70], p=0,0664).

Studie GS1961

Nach 48 Wochen zeigt sich auch mittels Observed-Auswertung hinsichtlich Veränderung der CD4-Zellzahl kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (MD [95%-KI]: 3,00 [-27,48; 33,48], p=0,8470).

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 unterschiedlicher Vergleichstherapien wird keine Meta-Analyse der beiden Studien zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten durchgeführt.

Die Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten zeigen hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich der Patientenpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoptimalisierungen, etc.) sind sich diese Studien sehr ähnlich, sodass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können. Dies auch vor dem Hintergrund, dass SBR unabhängig von den konkret fortgeführten Wirkstoffen die zVT darstellt und entsprechend auch der Vergleich von BIC/FTC/TAF mit unterschiedlichen Wirkstoffen als klinisch homogene Fragestellung anzusehen ist.

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen zu antiretroviral vorbehandelten Patienten, wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen basierend auf allen Studien durchgeführt.

Grundsätzlich gilt bei statistisch signifikanter Heterogenität, dass im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen wird, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

Meta-Analyse (antiretroviral vorbehandelte Patienten)

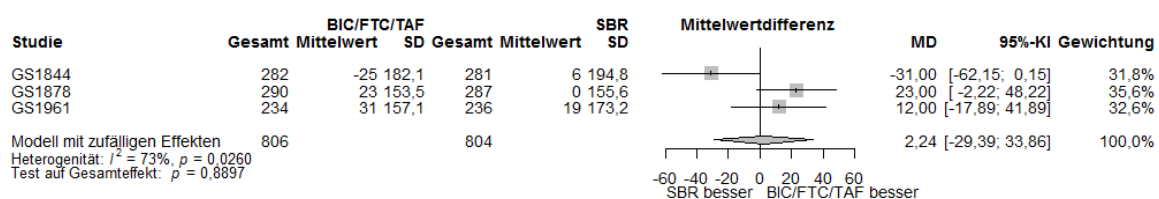


Abbildung 10: Meta-Analyse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

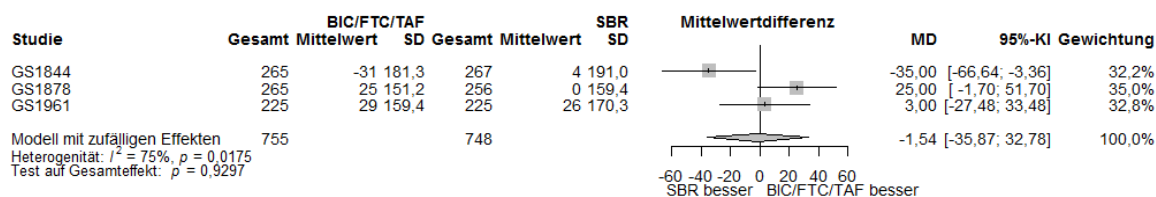


Abbildung 11: Meta-Analyse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung der CD4-Zellzahl** mittels LOCF-Imputation zeigt – bei heterogener Datenlage ($p=0,0260$; $I^2=73\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 2,24 [-29,39; 33,86], $p=0,8897$). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung (siehe Abbildung 11). Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status und der primäre Indikator für den Therapiebeginn. Die Analyse Veränderung der CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt die Immunologische Wirksamkeit. Neben der virologischen Wirksamkeit, erfasst durch die Viruslast, sollte als weiterer klinisch entscheidender Verlaufsparemeter auch immer die CD4-Zellzahl untersucht und bewertet werden [6, 28]. Die Erhebung der immunologischen Wirksamkeit unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Aufgrund der fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz der Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten wird auf die Bewertung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext verzichtet.

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.

4.3.1.3.1.3 Symptomatik anhand des HIV-SI – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Symptomatik anhand des HIV-SI

Studie	Operationalisierung
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten	
GS1489	<p>Responderanalyse (Verbesserung/Verschlechterung ab Baseline bis Woche 48) für die Items des HIV-SI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue oder Energieverlust • Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche • Schwindelgefühl oder Benommenheit • Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen • Gedächtnisprobleme • Übelkeit oder Erbrechen • Diarrhoe oder loser Stuhlgang • Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression • Gefühl der Nervosität oder Angst • Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen • Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz • Husten oder Atemprobleme • Kopfschmerzen • Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden • Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch • Muskel- oder Gelenkschmerzen • Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung • Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme • Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom • Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare
GS1490	<p>Responderanalyse (Verbesserung/Verschlechterung ab Baseline bis Woche 48) für die Items des HIV-SI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue oder Energieverlust • Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche • Schwindelgefühl oder Benommenheit • Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen • Gedächtnisprobleme • Übelkeit oder Erbrechen • Diarrhoe oder loser Stuhlgang • Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression • Gefühl der Nervosität oder Angst • Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen • Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz • Husten oder Atemprobleme • Kopfschmerzen • Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden • Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch • Muskel- oder Gelenkschmerzen

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung • Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme • Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom • Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare
Antiretroviral vorbehandelte Patienten	
GS1844	Bewertet unter Endpunktabschnitt zu UE
GS1878	Bewertet unter Endpunktabschnitt zu UE
GS1961	Nicht erfasst
HIV-SI=HIV Symptom Index, UE=Unerwünschtes Ereignis	

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des HIV-SI in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten						
GS1489	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS1490	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT=Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der HIV-SI ist ein patientenberichteter Fragebogen, den die Patienten zu Baseline und zu den Wochen 4, 12 und 48 selbstständig ausfüllen. Er umfasst die folgenden 20 Items:

- Fatigue oder Energieverlust
- Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche
- Schwindelgefühl oder Benommenheit

- Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen
- Gedächtnisprobleme
- Übelkeit oder Erbrechen
- Diarrhoe oder loser Stuhlgang
- Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression
- Gefühl der Nervosität oder Angst
- Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen
- Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz
- Husten oder Atemprobleme
- Kopfschmerzen
- Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmacksempfinden
- Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch
- Muskel- oder Gelenkschmerzen
- Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung
- Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme
- Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom
- Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare

Jede Frage ist von dem Patienten mit 0 (Ich habe das Symptom nicht), 1 (Ich habe das Symptom und es stört mich nicht), 2 (Ich habe das Symptom und es stört mich ein wenig), 3 (Ich habe das Symptom und es stört mich) oder 4 (Ich habe das Symptom und es stört mich sehr) zu beantworten. Wurden mehrere Antworten auf eine Einzelfrage gegeben, wurde die Antwort entsprechend der schwersten Symptomatik in der Analyse berücksichtigt. Fehlten Angaben, wurden diese nicht imputiert.

Aufgrund der höheren Aussagekraft zur klinischen Relevanz eines Unterschieds bei Responderanalysen im Vergleich zu Veränderungen des Score ab Baseline wurde eine Responderanalyse zu Verbesserung sowie Verschlechterung der Symptomatik für den beschriebenen Score durchgeführt: Dabei erreichte ein Patient eine Verbesserung, wenn eine Veränderung in den Items von einem beeinträchtigenden Symptom (Antworten 2-4) zu Baseline zu einem nicht-beeinträchtigenden Symptom oder zu keinem Symptom (Antworten 0-1) zu Woche 48 vorlag. Trat eine Veränderung von einem nicht-beeinträchtigenden Symptom oder keinem Symptom (Antworten 0-1) zu Baseline zu einem beeinträchtigenden Symptom (Antworten 2-4) ein, so erlitt der Patient eine Verschlechterung der Symptomatik. Auf die Darstellung der Patienten ohne Veränderung der Symptomatik wird verzichtet, da sich diese aus den anderen beiden Patientengruppen ergibt. Auch auf die Darstellung der Veränderung des Score ab Baseline wird verzichtet, da die Veränderungen des Score und die

Behandlungsunterschiede bei diesem Endpunkt als stetige Variable zu geringfügig sind und entsprechend als nicht aussagekräftig bewertet werden.

Die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-35: Nichtberücksichtigungsanteile in der Responderanalyse zu Symptomatik anhand des HIV-SI bis Woche 48

Studie	zbAM	zVT
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten		
GS1489	7,6% - 8,6%	6,0% - 7,3%
GS1490	15,9% - 18,1%	10,8% - 12,0%
zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Verzerrungspotenzial – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Studie GS1489

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie GS1490

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 erhöht sind. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Aufgrund der erhöhten Nichtberücksichtigungsanteile wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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.

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-36: Ergebnisse aus der Responderanalyse zur Symptomatik anhand des HIV-SI aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie		BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Fatigue oder Energieverlust						
zVT=ABC/DTG/3TC						
GS1489	Verbesserung	134	67 (50,0)	134	55 (41,0)	1,44 [0,89; 2,33], 0,1416 1,22 [0,94; 1,59], 0,1433 0,09 [-0,03; 0,21], 0,1394
	Verschlechterung	156	27 (17,3)	161	44 (27,3)	0,56 [0,32; 0,96], 0,0336 0,63 [0,41; 0,97], 0,0354 -0,10 [-0,19; -0,01], 0,0307
zVT=DTG+FTC/TAF						
GS1490	Verbesserung	114	59 (51,8)	120	64 (53,3)	0,94 [0,56; 1,57], 0,8090 0,97 [0,76; 1,24], 0,8091 -0,02 [-0,14; 0,11], 0,8089
	Verschlechterung	155	31 (20,0)	170	43 (25,3)	0,74 [0,44; 1,25], 0,2565 0,79 [0,53; 1,19], 0,2584 -0,05 [-0,14; 0,04], 0,2529
Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche						
zVT=ABC/DTG/3TC						
GS1489	Verbesserung	73	50 (68,5)	62	37 (59,7)	1,47 [0,72; 2,98], 0,2872 1,15 [0,89; 1,48], 0,2935 0,09 [-0,07; 0,25], 0,2864
	Verschlechterung	217	22 (10,1)	234	19 (8,1)	1,28 [0,67; 2,43], 0,4571 1,25 [0,70; 2,24], 0,4572 0,02 [-0,03; 0,07], 0,4576

Studie		BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=DTG+FTC/TAF						
GS1490	Verbesserung	59	44 (74,6)	56	42 (75,0)	0,98 [0,42; 2,27], 0,9583 0,99 [0,80; 1,23], 0,9583 0,00 [-0,16; 0,15], 0,9583
	Verschlechterung	209	20 (9,6)	232	16 (6,9)	1,43 [0,72; 2,84], 0,3080 1,39 [0,74; 2,61], 0,3084 0,03 [-0,02; 0,08], 0,3092
Schwindelgefühl oder Benommenheit						
zVT=ABC/DTG/3TC						
GS1489	Verbesserung	58	44 (75,9)	50	24 (48,0)	3,40 [1,50; 7,72], 0,0033 1,58 [1,14; 2,18], 0,0055 0,28 [0,10; 0,46], 0,0020
	Verschlechterung	231	23 (10,0)	243	37 (15,2)	0,62 [0,35; 1,07], 0,0867 0,65 [0,40; 1,07], 0,0882 -0,05 [-0,11; 0,01], 0,0822
zVT=DTG+FTC/TAF						
GS1490	Verbesserung	52	33 (63,5)	46	30 (65,2)	0,93 [0,40; 2,12], 0,8563 0,97 [0,72; 1,31], 0,8561 -0,02 [-0,21; 0,17], 0,8562
	Verschlechterung	216	14 (6,5)	240	19 (7,9)	0,81 [0,39; 1,65], 0,5554 0,82 [0,42; 1,59], 0,5558 -0,01 [-0,06; 0,03], 0,5527
Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen						
zVT=ABC/DTG/3TC						
GS1489	Verbesserung	58	28 (48,3)	44	21 (47,7)	1,02 [0,47; 2,24], 0,9562 1,01 [0,67; 1,52], 0,9562 0,01 [-0,19; 0,20], 0,9562
	Verschlechterung	232	26 (11,2)	249	35 (14,1)	0,77 [0,45; 1,33], 0,3490 0,80 [0,50; 1,28], 0,3498 -0,03 [-0,09; 0,03], 0,3460
zVT=DTG+FTC/TAF						
GS1490	Verbesserung	47	26 (55,3)	60	32 (53,3)	1,08 [0,50; 2,33], 0,8379 1,04 [0,73; 1,47], 0,8375 0,02 [-0,17; 0,21], 0,8378
	Verschlechterung	221	18 (8,1)	228	26 (11,4)	0,69 [0,37; 1,30], 0,2476 0,71 [0,40; 1,27], 0,2487 -0,03 [-0,09; 0,02], 0,2438

Studie		BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Gedächtnisprobleme						
zVT=ABC/DTG/3TC						
GS1489	Verbesserung	67	33 (49,3)	51	23 (45,1)	1,18 [0,57; 2,45], 0,6544 1,09 [0,74; 1,61], 0,6564 0,04 [-0,14; 0,22], 0,6538
	Verschlechterung	223	27 (12,1)	243	34 (14,0)	0,85 [0,49; 1,46], 0,5472 0,87 [0,54; 1,39], 0,5476 -0,02 [-0,08; 0,04], 0,5457
zVT=DTG+FTC/TAF						
GS1490	Verbesserung	49	26 (53,1)	63	30 (47,6)	1,24 [0,59; 2,63], 0,5679 1,11 [0,77; 1,61], 0,5658 0,05 [-0,13; 0,24], 0,5671
	Verschlechterung	218	19 (8,7)	225	32 (14,2)	0,58 [0,32; 1,05], 0,0720 0,61 [0,36; 1,05], 0,0735 -0,06 [-0,11; 0,00], 0,0675
Übelkeit oder Erbrechen						
zVT=ABC/DTG/3TC						
GS1489	Verbesserung	20	12 (60,0)	24	14 (58,3)	1,07 [0,32; 3,59], 0,9109 1,03 [0,63; 1,68], 0,9107 0,02 [-0,27; 0,31], 0,9108
	Verschlechterung	269	20 (7,4)	270	27 (10,0)	0,72 [0,39; 1,32], 0,2929 0,74 [0,43; 1,29], 0,2935 -0,03 [-0,07; 0,02], 0,2906
zVT=DTG+FTC/TAF						
GS1490	Verbesserung	20	15 (75,0)	21	18 (85,7)	0,50 [0,10; 2,44], 0,3919 0,88 [0,64; 1,19], 0,3946 -0,11 [-0,35; 0,13], 0,3849
	Verschlechterung	246	10 (4,1)	267	14 (5,2)	0,77 [0,33; 1,76], 0,5288 0,78 [0,35; 1,71], 0,5291 -0,01 [-0,05; 0,02], 0,5256

Studie		BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Diarrhoe oder loser Stuhlgang						
zVT=ABC/DTG/3TC						
GS1489	Verbesserung	58	41 (70,7)	58	38 (65,5)	1,27 [0,58; 2,78], 0,5504 1,08 [0,84; 1,38], 0,5508 0,05 [-0,12; 0,22], 0,5495
	Verschlechterung	231	17 (7,4)	237	24 (10,1)	0,71 [0,37; 1,35], 0,2916 0,73 [0,40; 1,32], 0,2925 -0,03 [-0,08; 0,02], 0,2883
zVT=DTG+FTC/TAF						
GS1490	Verbesserung	60	40 (66,7)	61	40 (65,6)	1,05 [0,49; 2,23], 0,8990 1,02 [0,79; 1,31], 0,8989 0,01 [-0,16; 0,18], 0,8989
	Verschlechterung	206	18 (8,7)	229	26 (11,4)	0,75 [0,40; 1,41], 0,3675 0,77 [0,43; 1,36], 0,3685 -0,03 [-0,08; 0,03], 0,3629
Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression						
zVT=ABC/DTG/3TC						
GS1489	Verbesserung	121	59 (48,8)	105	46 (43,8)	1,22 [0,72; 2,06], 0,4569 1,11 [0,84; 1,48], 0,4589 0,05 [-0,08; 0,18], 0,4559
	Verschlechterung	168	18 (10,7)	189	32 (16,9)	0,59 [0,32; 1,09], 0,0936 0,63 [0,37; 1,08], 0,0960 -0,06 [-0,13; 0,01], 0,0863
zVT=DTG+FTC/TAF						
GS1490	Verbesserung	88	45 (51,1)	109	48 (44,0)	1,33 [0,76; 2,34], 0,3214 1,16 [0,87; 1,56], 0,3192 0,07 [-0,07; 0,21], 0,3202
	Verschlechterung	178	27 (15,2)	181	26 (14,4)	1,07 [0,59; 1,91], 0,8300 1,06 [0,64; 1,74], 0,8300 0,01 [-0,07; 0,08], 0,8300

Studie		BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Gefühl der Nervosität oder Angst						
zVT=ABC/DTG/3TC						
GS1489	Verbesserung	130	64 (49,2)	113	56 (49,6)	0,99 [0,60; 1,63], 0,9595 0,99 [0,77; 1,28], 0,9595 0,00 [-0,13; 0,12], 0,9595
	Verschlechterung	157	17 (10,8)	183	32 (17,5)	0,57 [0,30; 1,08], 0,0840 0,62 [0,36; 1,07], 0,0866 -0,07 [-0,14; 0,01], 0,0755
zVT=DTG+FTC/TAF						
GS1490	Verbesserung	93	47 (50,5)	111	53 (47,7)	1,12 [0,64; 1,94], 0,6914 1,06 [0,80; 1,40], 0,6908 0,03 [-0,11; 0,17], 0,6913
	Verschlechterung	173	22 (12,7)	178	24 (13,5)	0,93 [0,50; 1,74], 0,8316 0,94 [0,55; 1,62], 0,8316 -0,01 [-0,08; 0,06], 0,8315
Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen						
zVT=ABC/DTG/3TC						
GS1489	Verbesserung	101	44 (43,6)	115	56 (48,7)	0,81 [0,48; 1,39], 0,4507 0,89 [0,67; 1,20], 0,4527 -0,05 [-0,18; 0,08], 0,4496
	Verschlechterung	188	27 (14,4)	181	48 (26,5)	0,46 [0,28; 0,79], 0,0042 0,54 [0,35; 0,83], 0,0047 -0,12 [-0,20; -0,04], 0,0035
zVT=DTG+FTC/TAF						
GS1490	Verbesserung	101	48 (47,5)	106	46 (43,4)	1,18 [0,68; 2,04], 0,5511 1,10 [0,81; 1,48], 0,5511 0,04 [-0,09; 0,18], 0,5507
	Verschlechterung	166	22 (13,3)	182	31 (17,0)	0,74 [0,41; 1,35], 0,3281 0,78 [0,47; 1,29], 0,3294 -0,04 [-0,11; 0,04], 0,3240

Studie		BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz						
zVT=ABC/DTG/3TC						
GS1489	Verbesserung	82	44 (53,7)	84	53 (63,1)	0,68 [0,36; 1,26], 0,2182 0,85 [0,66; 1,10], 0,2206 -0,09 [-0,24; 0,05], 0,2155
	Verschlechterung	208	23 (11,1)	211	35 (16,6)	0,63 [0,36; 1,10], 0,1033 0,67 [0,41; 1,09], 0,1048 -0,06 [-0,12; 0,01], 0,0997
zVT=DTG+FTC/TAF						
GS1490	Verbesserung	86	50 (58,1)	81	54 (66,7)	0,69 [0,37; 1,30], 0,2566 0,87 [0,69; 1,10], 0,2565 -0,09 [-0,23; 0,06], 0,2534
	Verschlechterung	182	26 (14,3)	207	26 (12,6)	1,16 [0,65; 2,08], 0,6180 1,14 [0,69; 1,89], 0,6179 0,02 [-0,05; 0,09], 0,6189
Husten oder Atemprobleme						
zVT=ABC/DTG/3TC						
GS1489	Verbesserung	40	25 (62,5)	45	29 (64,4)	0,92 [0,38; 2,23], 0,8525 0,97 [0,70; 1,34], 0,8528 -0,02 [-0,22; 0,19], 0,8526
	Verschlechterung	248	21 (8,5)	248	26 (10,5)	0,79 [0,43; 1,45], 0,4441 0,81 [0,47; 1,40], 0,4445 -0,02 [-0,07; 0,03], 0,4431
zVT=DTG+FTC/TAF						
GS1490	Verbesserung	40	28 (70,0)	55	33 (60,0)	1,56 [0,65; 3,69], 0,3168 1,17 [0,87; 1,57], 0,3077 0,10 [-0,09; 0,29], 0,3078
	Verschlechterung	225	14 (6,2)	234	13 (5,6)	1,13 [0,52; 2,46], 0,7617 1,12 [0,54; 2,33], 0,7617 0,01 [-0,04; 0,05], 0,7618

Studie		BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Kopfschmerzen						
zVT=ABC/DTG/3TC						
GSI489	Verbesserung	63	48 (76,2)	64	34 (53,1)	2,82 [1,32; 6,04], 0,0074 1,43 [1,10; 1,88], 0,0084 0,23 [0,07; 0,39], 0,0051
	Verschlechterung	226	23 (10,2)	229	38 (16,6)	0,57 [0,33; 0,99], 0,0465 0,61 [0,38; 1,00], 0,0478 -0,06 [-0,13; 0,00], 0,0434
zVT=DTG+FTC/TAF						
GSI490	Verbesserung	55	29 (52,7)	60	35 (58,3)	0,80 [0,38; 1,67], 0,5457 0,90 [0,65; 1,26], 0,5474 -0,06 [-0,24; 0,13], 0,5451
	Verschlechterung	210	21 (10,0)	230	25 (10,9)	0,91 [0,49; 1,68], 0,7659 0,92 [0,53; 1,59], 0,7660 -0,01 [-0,07; 0,05], 0,7655
Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden						
zVT=ABC/DTG/3TC						
GSI489	Verbesserung	45	34 (75,6)	43	24 (55,8)	2,45 [0,99; 6,07], 0,0534 1,35 [0,99; 1,85], 0,0584 0,20 [0,00; 0,39], 0,0466
	Verschlechterung	242	16 (6,6)	250	19 (7,6)	0,86 [0,43; 1,72], 0,6701 0,87 [0,46; 1,65], 0,6702 -0,01 [-0,06; 0,04], 0,6694
zVT=DTG+FTC/TAF						
GSI490	Verbesserung	39	28 (71,8)	53	42 (79,2)	0,67 [0,25; 1,75], 0,4092 0,91 [0,71; 1,15], 0,4204 -0,07 [-0,25; 0,10], 0,4134
	Verschlechterung	226	11 (4,9)	236	14 (5,9)	0,81 [0,36; 1,83], 0,6136 0,82 [0,38; 1,77], 0,6137 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,6122

Studie		BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch						
zVT=ABC/DTG/3TC						
GS1489	Verbesserung	55	37 (67,3)	64	34 (53,1)	1,81 [0,86; 3,83], 0,1183 1,27 [0,94; 1,70], 0,1165 0,14 [-0,03; 0,32], 0,1113
	Verschlechterung	233	35 (15,0)	228	45 (19,7)	0,72 [0,44; 1,17], 0,1825 0,76 [0,51; 1,14], 0,1834 -0,05 [-0,12; 0,02], 0,1810
zVT=DTG+FTC/TAF						
GS1490	Verbesserung	50	32 (64,0)	63	32 (50,8)	1,72 [0,81; 3,68], 0,1609 1,26 [0,92; 1,73], 0,1567 0,13 [-0,05; 0,31], 0,1538
	Verschlechterung	215	26 (12,1)	227	27 (11,9)	1,02 [0,57; 1,81], 0,9487 1,02 [0,61; 1,69], 0,9487 0,00 [-0,06; 0,06], 0,9487
Muskel- oder Gelenkschmerzen						
zVT=ABC/DTG/3TC						
GS1489	Verbesserung	74	41 (55,4)	84	37 (44,0)	1,58 [0,84; 2,96], 0,1551 1,26 [0,92; 1,73], 0,1548 0,11 [-0,04; 0,27], 0,1516
	Verschlechterung	213	29 (13,6)	209	28 (13,4)	1,02 [0,58; 1,78], 0,9478 1,02 [0,63; 1,65], 0,9478 0,00 [-0,06; 0,07], 0,9478
zVT=DTG+FTC/TAF						
GS1490	Verbesserung	74	42 (56,8)	67	35 (52,2)	1,20 [0,62; 2,33], 0,5906 1,09 [0,80; 1,47], 0,5919 0,05 [-0,12; 0,21], 0,5903
	Verschlechterung	192	16 (8,3)	223	31 (13,9)	0,56 [0,30; 1,06], 0,0772 0,60 [0,34; 1,06], 0,0793 -0,06 [-0,12; 0,00], 0,0686

Studie		BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung						
zVT=ABC/DTG/3TC						
GS1489	Verbesserung	76	49 (64,5)	76	38 (50,0)	1,81 [0,95; 3,48], 0,0724 1,29 [0,97; 1,71], 0,0751 0,14 [-0,01; 0,30], 0,0683
	Verschlechterung	212	23 (10,8)	217	18 (8,3)	1,35 [0,70; 2,57], 0,3696 1,31 [0,73; 2,35], 0,3701 0,03 [-0,03; 0,08], 0,3685
zVT=DTG+FTC/TAF						
GS1490	Verbesserung	62	39 (62,9)	66	34 (51,5)	1,60 [0,79; 3,23], 0,1944 1,22 [0,90; 1,65], 0,1952 0,11 [-0,06; 0,28], 0,1899
	Verschlechterung	200	16 (8,0)	220	20 (9,1)	0,87 [0,44; 1,73], 0,6902 0,88 [0,47; 1,65], 0,6903 -0,01 [-0,06; 0,04], 0,6891
Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme						
zVT=ABC/DTG/3TC						
GS1489	Verbesserung	49	25 (51,0)	44	21 (47,7)	1,14 [0,51; 2,58], 0,7512 1,07 [0,71; 1,62], 0,7517 0,03 [-0,17; 0,24], 0,7510
	Verschlechterung	240	32 (13,3)	248	45 (18,1)	0,69 [0,42; 1,14], 0,1463 0,73 [0,48; 1,12], 0,1476 -0,05 [-0,11; 0,02], 0,1432
zVT=DTG+FTC/TAF						
GS1490	Verbesserung	36	21 (58,3)	36	21 (58,3)	1,00 [0,39; 2,55], 1,0000 0,90 [0,65; 1,26], 0,5474 0,00 [-0,23; 0,23], 1,0000
	Verschlechterung	229	37 (16,2)	253	45 (17,8)	0,89 [0,55; 1,44], 0,6346 0,91 [0,61; 1,35], 0,6349 -0,02 [-0,08; 0,05], 0,6338

Studie		BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt		
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert
Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom								
zVT=ABC/DTG/3TC								
GS1489	Verbesserung	50	37 (74,0)	32	21 (65,6)	1,49 [0,57; 3,91], 0,4174	1,13 [0,84; 1,52], 0,4323	0,08 [-0,12; 0,29], 0,4224
	Verschlechterung	239	20 (8,4)	261	23 (8,8)	0,95 [0,50; 1,77], 0,8596	0,95 [0,54; 1,68], 0,8596	0,00 [-0,05; 0,04], 0,8594
zVT=DTG+FTC/TAF								
GS1490	Verbesserung	31	29 (93,5)	46	39 (84,8)	2,60 [0,50; 13,46], 0,2540	1,10 [0,95; 1,29], 0,2088	0,09 [-0,05; 0,22], 0,2035
	Verschlechterung	234	10 (4,3)	243	13 (5,3)	0,79 [0,34; 1,84], 0,5841	0,80 [0,36; 1,79], 0,5843	-0,01 [-0,05; 0,03], 0,5824
Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare								
zVT=ABC/DTG/3TC								
GS1489	Verbesserung	29	23 (79,3)	35	23 (65,7)	2,00 [0,64; 6,24], 0,2324	1,21 [0,89; 1,63], 0,2239	0,14 [-0,08; 0,35], 0,2164
	Verschlechterung	259	8 (3,1)	258	14 (5,4)	0,56 [0,23; 1,35], 0,1936	0,57 [0,24; 1,33], 0,1946	-0,02 [-0,06; 0,01], 0,1875
zVT=DTG+FTC/TAF								
GS1490	Verbesserung	24	16 (66,7)	19	13 (68,4)	0,92 [0,25; 3,34], 0,9030	0,97 [0,64; 1,48], 0,9027	-0,02 [-0,30; 0,26], 0,9028
	Verschlechterung	243	9 (3,7)	271	17 (6,3)	0,57 [0,25; 1,31], 0,1893	0,59 [0,27; 1,30], 0,1907	-0,03 [-0,06; 0,01], 0,1779
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.								
3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie								

Studie GS1489

Die Responderanalyse des HIV-SI zeigt für die Items Fatigue oder Energieverlust, Schwindelgefühl oder Benommenheit, Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen und Kopfschmerzen statistisch signifikante Vorteile von BIC/FTC/TAF gegenüber ABC/DTG/3TC. Dabei zeigte sich für das Item Schwindelgefühl oder Benommenheit im BIC/FTC/TAF-Arm bei 75,9% der Patienten eine Verbesserung und bei 48,0% der Patienten im Vergleichsarm (RR [95%-KI]: 1,58 [1,14; 2,18], $p=0,0055$). Für die Items Fatigue oder Energieverlust sowie Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen wurde im BIC/FTC/TAF-Arm für 17,3% bzw. 14,4% der Patienten eine Verschlechterung berichtet. Im Vergleichsarm verschlechterten sich 27,3% bzw. 26,5% der Patienten (RR [95%-KI]: 0,63 [0,41; 0,97], $p=0,0354$ bzw. 0,54 [0,35; 0,83], $p=0,0047$). Für das Item Kopfschmerzen wurde für 76,2% der BIC/FTC/TAF-Patienten und für 53,1% der ABC/DTG/3TC-Patienten eine Verbesserung berichtet (OR [95%-KI]: 1,43 [1,10; 1,88], $p=0,0084$). Verschlechterungen wurden für dieses Item von 10,2% der Patienten unter einer Behandlung mit BIC/FTC/TAF berichtet und für 16,6% der Patienten im Vergleichsarm (OR [95%-KI]: 0,61 [0,38; 1,00], $p=0,0478$).

Für alle anderen Items zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (siehe Tabelle 4-36).

Studie GS1490

Die Responderanalyse des HIV-SI zeigt für keines der 20 Items einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (siehe Tabelle 4-36).

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 unterschiedlicher Vergleichstherapien wird keine Meta-Analyse der beiden Studien zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

Der HIV-SI-Fragebogen wurde entwickelt, um 20 prädefinierte, unterschiedliche Symptome aus dem allgemeinbefindlichen, gastrointestinalen, dermatologischen und zentralnervösen Bereich zu erfassen. Der HIV-SI ist validiert [35] und durch die unabhängige ACTG als Standardinstrument klassifiziert; in der klinischen Forschung wird er als Goldstandard für die

Bestimmung HIV-assoziiertes Symptome verwendet [36]. Das grundsätzliche Ziel der antiretroviralen Therapie ist, durch die Hemmung der HIV-Replikation und dauerhafte Suppression der Viruslast infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine immunologische Rekonstitution zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Dabei ist die zuverlässige Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg [31, 109]. Die Erhebung der Patienten-Einschätzung der als beeinträchtigend empfundenen Symptomatik dient der Therapiekontrolle. Es gibt keinerlei Hinweise, die auf eine fehlende Übertragbarkeit hinweisen. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Aufgrund der fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz der Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten wird auf die Bewertung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext verzichtet.

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.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36

Studie	Operationalisierung
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten	
GS1489	<p>Responderanalysen (Zunahme des Score ab Baseline um ≥ 5 Punkte bis Woche 48) für</p> <ul style="list-style-type: none"> • den körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36 • den mentalen Summenscore (MCS) des SF-36 und • die acht Domänen des SF-36: <ul style="list-style-type: none"> ○ Körperliche Funktionsfähigkeit ○ Körperliche Rollenfunktion ○ Körperliche Schmerzen ○ Allgemeine Gesundheitswahrnehmung ○ Vitalität ○ Soziale Funktionsfähigkeit ○ Emotionale Rollenfunktion ○ Psychisches Wohlbefinden <p>Ergänzend werden die Veränderungen des Score ab Baseline für die Summenscores und die Domänen dargestellt</p>

Studie	Operationalisierung
GS1490	<p>Responderanalysen (Zunahme des Score ab Baseline um ≥ 5 Punkte bis Woche 48) für</p> <ul style="list-style-type: none"> • den körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36 • den mentalen Summenscore (MCS) des SF-36 und • die acht Domänen des SF-36: <ul style="list-style-type: none"> ○ Körperliche Funktionsfähigkeit ○ Körperliche Rollenfunktion ○ Körperliche Schmerzen ○ Allgemeine Gesundheitswahrnehmung ○ Vitalität ○ Soziale Funktionsfähigkeit ○ Emotionale Rollenfunktion ○ Psychisches Wohlbefinden <p>Ergänzend werden die Veränderungen des Score ab Baseline für die Summenscores und die Domänen dargestellt</p>
Antiretroviral vorbehandelte Patienten	
GS1844	<p>Responderanalysen (Zunahme des Score ab Baseline um ≥ 5 Punkte bis Woche 48) für</p> <ul style="list-style-type: none"> • den körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36 • den mentalen Summenscore (MCS) des SF-36 und • die acht Domänen des SF-36: <ul style="list-style-type: none"> ○ Körperliche Funktionsfähigkeit ○ Körperliche Rollenfunktion ○ Körperliche Schmerzen ○ Allgemeine Gesundheitswahrnehmung ○ Vitalität ○ Soziale Funktionsfähigkeit ○ Emotionale Rollenfunktion ○ Psychisches Wohlbefinden <p>Ergänzend werden die Veränderungen des Score ab Baseline für die Summenscores und die Domänen dargestellt</p>

Studie	Operationalisierung
GS1878	<p>Responderanalysen (Zunahme des Score ab Baseline um ≥ 5 Punkte bis Woche 48) für</p> <ul style="list-style-type: none"> • den körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36 • den mentalen Summenscore (MCS) des SF-36 und • die acht Domänen des SF-36: <ul style="list-style-type: none"> ○ Körperliche Funktionsfähigkeit ○ Körperliche Rollenfunktion ○ Körperliche Schmerzen ○ Allgemeine Gesundheitswahrnehmung ○ Vitalität ○ Soziale Funktionsfähigkeit ○ Emotionale Rollenfunktion ○ Psychisches Wohlbefinden <p>Ergänzend werden die Veränderungen des Score ab Baseline für die Summenscores und die Domänen dargestellt</p>
GS1961	Nicht erfasst
MCS=Mentaler Summenscore, PCS=Körperlicher Summenscore, SF-36=Short Form 36	

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten						
GS1489	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS1490	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Antiretroviral vorbehandelte Patienten						
GS1844	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS1878	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
ITT=Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der SF-36 ist ein patientenberichteter Fragebogen, den die Patienten zu Baseline und zu den Wochen 4, 12 und 48 selbstständig ausfüllten. Er umfasst die folgenden acht Domänen:

- Körperliche Funktionsfähigkeit
- Körperliche Rollenfunktion
- Körperliche Schmerzen
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
- Vitalität
- Soziale Funktionsfähigkeit
- Emotionale Rollenfunktion
- Psychisches Wohlbefinden

Außerdem werden aus den acht Domänen zusätzlich ein MCS basierend auf den Domänen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden und ein PCS basierend auf den Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung berechnet. Die einzelnen Scores und die Summenscores reichen jeweils von 0 bis 100, ein höherer Score entspricht dabei einer besseren Lebensqualität.

Aufgrund der höheren Aussagekraft zur klinischen Relevanz eines Unterschieds bei Responderanalysen im Vergleich zu Veränderungen des Score ab Baseline wurde eine Responderanalyse hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die beschriebenen Summenscores MCS und PCS sowie für die acht Einzeldomänen durchgeführt: Dabei zählte ein Patient als Responder, wenn sich der jeweilige Score des Patienten ab Baseline bis Woche 48 um ≥ 5 erhöht hat. Anderenfalls wurde der Patienten als Non-Responder gewertet. Die Responderanalyse der Summenscores MCS und PCS stellt hier die primär relevante Analyse dar, entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für diese Operationalisierung bewertet. Die Responderanalyse der acht Domänen wird ergänzend dargestellt, Subgruppenanalysen werden lediglich für die Summenscores durchgeführt. Auch die Analyse der acht Domänen sowie der Summenscores als Veränderung ab Baseline (stetig) wird ergänzend dargestellt und im Anschluss an das Endpunktkapitel nicht weiter berichtet.

Die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-39: Nichtberücksichtigungsanteile in der Responderanalyse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36 (PCS und MCS) bis Woche 48

Studie	zbAM		zVT	
	PCS	MCS	PCS	MCS
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten				
GS1489	8,9%	8,6%	8,9%	8,9%
GS1490	18,1%	18,1%	13,2%	13,5%
Antiretroviral vorbehandelte Patienten				
GS1844	7,1%	7,1%	7,5%	7,5%
GS1878	8,3%	7,9%	11,5%	10,5%
MCS=Mentaler Summenscore, PCS=Körperlicher Summenscore, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Verzerrungspotenzial – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Studie GS1489

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zwar sind die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 leicht erhöht, die Studienabbrecher sind jedoch detailliert beschrieben und die Anteile sind zwischen den Armen ausgeglichen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie GS1490

Die Endpunkterheber waren verblindet. Zwar sind die Studienabbrecher detailliert beschrieben, da die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 jedoch deutlich erhöht sind, wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Aufgrund der erhöhten Nichtberücksichtigungsanteile wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Verzerrungspotenzial – Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Studie GS1844

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie GS1878

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 erhöht sind. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips und aufgrund der fehlenden Verblindung, da ein Einfluss der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

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.

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-40: Ergebnisse aus der Responderanalyse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
PCS					
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	286	47 (16,4)	287	43 (15,0)	1,12 [0,71; 1,75], 0,6333 1,10 [0,75; 1,60], 0,6333 0,01 [-0,05; 0,07], 0,6331
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	262	56 (21,4)	282	48 (17,0)	1,33 [0,86; 2,03], 0,1978 1,26 [0,89; 1,78], 0,1983 0,04 [-0,02; 0,11], 0,1978

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
MCS					
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	287	110 (38,3)	287	94 (32,8)	1,28 [0,91; 1,80], 0,1633 1,17 [0,94; 1,46], 0,1641 0,06 [-0,02; 0,13], 0,1622
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	262	88 (33,6)	281	105 (37,4)	0,85 [0,60; 1,21], 0,3581 0,90 [0,72; 1,13], 0,3591 -0,04 [-0,12; 0,04], 0,3572
Körperliche Funktionsfähigkeit					
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	289	71 (24,6)	290	69 (23,8)	1,04 [0,71; 1,53], 0,8278 1,03 [0,77; 1,38], 0,8278 0,01 [-0,06; 0,08], 0,8277
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	263	73 (27,8)	284	79 (27,8)	1,00 [0,69; 1,45], 0,9875 1,00 [0,76; 1,31], 0,9875 0,00 [-0,08; 0,07], 0,9875
Körperliche Schmerzen					
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	290	88 (30,3)	287	76 (26,5)	1,21 [0,84; 1,74], 0,3038 1,15 [0,88; 1,49], 0,3044 0,04 [-0,03; 0,11], 0,3030
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	260	83 (31,9)	283	81 (28,6)	1,17 [0,81; 1,69], 0,4028 1,12 [0,86; 1,44], 0,4027 0,03 [-0,04; 0,11], 0,4029
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung					
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	290	136 (46,9)	290	139 (47,9)	0,96 [0,69; 1,33], 0,8030 0,98 [0,82; 1,16], 0,8030 -0,01 [-0,09; 0,07], 0,8030
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	263	143 (54,4)	284	162 (57,0)	0,90 [0,64; 1,26], 0,5300 0,95 [0,82; 1,11], 0,5306 -0,03 [-0,11; 0,06], 0,5299

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Körperliche Rollenfunktion					
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	289	87 (30,1)	290	85 (29,3)	1,04 [0,73; 1,48], 0,8345 1,03 [0,80; 1,32], 0,8345 0,01 [-0,07; 0,08], 0,8345
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	263	98 (37,3)	283	93 (32,9)	1,21 [0,85; 1,73], 0,2816 1,13 [0,90; 1,43], 0,2816 0,04 [-0,04; 0,12], 0,2814
Emotionale Rollenfunktion					
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	288	101 (35,1)	290	107 (36,9)	0,92 [0,66; 1,30], 0,6473 0,95 [0,76; 1,18], 0,6473 -0,02 [-0,10; 0,06], 0,6472
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	263	90 (34,2)	282	96 (34,0)	1,01 [0,71; 1,44], 0,9651 1,01 [0,80; 1,27], 0,9651 0,00 [-0,08; 0,08], 0,9651
Soziale Funktionsfähigkeit					
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	290	123 (42,4)	290	116 (40,0)	1,10 [0,79; 1,54], 0,5549 1,06 [0,87; 1,29], 0,5550 0,02 [-0,06; 0,10], 0,5547
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	263	106 (40,3)	284	100 (35,2)	1,24 [0,88; 1,76], 0,2196 1,14 [0,92; 1,42], 0,2196 0,05 [-0,03; 0,13], 0,2192
Psychisches Wohlbefinden					
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	288	158 (54,9)	287	143 (49,8)	1,22 [0,88; 1,70], 0,2270 1,10 [0,94; 1,29], 0,2276 0,05 [-0,03; 0,13], 0,2262
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	262	132 (50,4)	282	153 (54,3)	0,86 [0,61; 1,20], 0,3662 0,93 [0,79; 1,09], 0,3672 -0,04 [-0,12; 0,05], 0,3658

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Vitalität					
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	288	146 (50,7)	287	131 (45,6)	1,22 [0,88; 1,70], 0,2258 1,11 [0,94; 1,32], 0,2265 0,05 [-0,03; 0,13], 0,2250
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	262	126 (48,1)	283	141 (49,8)	0,93 [0,67; 1,31], 0,6862 0,97 [0,81; 1,15], 0,6864 -0,02 [-0,10; 0,07], 0,6861
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MCS=Mentaler Summenscore, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, PCS=Körperlicher Summenscore, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Die Responderanalyse des SF-36 zeigt weder für eine der Domänen noch für einen der beiden Summenscores einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (siehe Tabelle 4-40).

Studie GS1490

Die Responderanalyse des SF-36 zeigt weder für eine der Domänen noch für einen der beiden Summenscores einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. (siehe Tabelle 4-40).

Tabelle 4-41: Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Domäne	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
PCS					
GS1489					
BIC/FTC/TAF	311	55,5 (6,80)	286	-0,1 (6,60)	-0,30 [-1,32; 0,72], 0,5628
ABC/DTG/3TC	311	54,9 (7,24)	287	0,2 (5,78)	
GS1490					
BIC/FTC/TAF	302	53,9 (7,37)	262	1,1 (6,44)	0,50 [-0,58; 1,58], 0,3623
DTG+FTC/TAF	315	54,6 (8,30)	282	0,6 (6,35)	

<i>Domäne</i>	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	<i>Studie</i>	N	MW (SD)	N	MW (SD)
MCS					
<i>GS1489</i>					
BIC/FTC/TAF	312	45,5 (13,04)	287	3,5 (11,12)	1,50 [-0,29; 3,29], 0,1011
ABC/DTG/3TC	311	46,7 (11,75)	287	2,0 (10,80)	
<i>GS1490</i>					
BIC/FTC/TAF	303	47,6 (11,50)	262	2,4 (10,11)	-1,30 [-3,03; 0,43], 0,1400
DTG+FTC/TAF	314	46,4 (11,77)	281	3,7 (10,41)	
Körperliche Funktionsfähigkeit					
<i>GS1489</i>					
BIC/FTC/TAF	312	90,5 (18,09)	289	0,0 (20,73)	-1,40 [-4,48; 1,68], 0,3728
ABC/DTG/3TC	313	90,2 (19,53)	290	1,4 (16,86)	
<i>GS1490</i>					
BIC/FTC/TAF	302	87,2 (21,92)	263	2,8 (20,17)	0,90 [-2,26; 4,06], 0,5763
DTG+FTC/TAF	316	88,5 (20,90)	284	1,9 (17,24)	
Körperliche Schmerzen					
<i>GS1489</i>					
BIC/FTC/TAF	313	81,9 (22,19)	290	1,3 (21,35)	1,00 [-2,45; 4,45], 0,5697
ABC/DTG/3TC	311	81,4 (22,41)	287	0,3 (20,90)	
<i>GS1490</i>					
BIC/FTC/TAF	303	80,9 (23,37)	260	1,3 (22,39)	-0,20 [-3,94; 3,54], 0,9165
DTG+FTC/TAF	315	81,2 (25,88)	283	1,5 (22,00)	
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung					
<i>GS1489</i>					
BIC/FTC/TAF	313	69,5 (19,36)	290	3,5 (17,04)	0,40 [-2,38; 3,18], 0,7777
ABC/DTG/3TC	313	67,1 (20,90)	290	3,1 (17,08)	
<i>GS1490</i>					
BIC/FTC/TAF	303	67,9 (20,25)	263	5,7 (17,73)	-1,00 [-4,00; 2,00], 0,5141
DTG+FTC/TAF	316	67,7 (21,57)	284	6,7 (18,10)	
Körperliche Rollenfunktion					
<i>GS1489</i>					
BIC/FTC/TAF	313	85,4 (23,98)	289	2,6 (22,25)	0,40 [-3,25; 4,05], 0,8300
ABC/DTG/3TC	313	85,9 (22,30)	290	2,2 (22,59)	
<i>GS1490</i>					
BIC/FTC/TAF	303	82,8 (23,59)	263	5,3 (20,05)	1,60 [-1,71; 4,91], 0,3428
DTG+FTC/TAF	315	84,0 (24,35)	283	3,7 (19,30)	

<i>Domäne</i>	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	<i>Studie</i>	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Emotionale Rollenfunktion					
<i>GS1489</i>					
BIC/FTC/TAF	312	79,8 (27,58)	288	5,6 (25,89)	1,70 [-2,48; 5,88], 0,4250
ABC/DTG/3TC	313	81,5 (24,28)	290	3,9 (25,33)	
<i>GS1490</i>					
BIC/FTC/TAF	303	81,0 (25,15)	263	5,2 (24,03)	-0,60 [-4,50; 3,30], 0,7628
DTG+FTC/TAF	315	80,7 (26,34)	282	5,8 (22,26)	
Soziale Funktionsfähigkeit					
<i>GS1489</i>					
BIC/FTC/TAF	313	75,3 (28,03)	290	7,1 (27,35)	2,80 [-1,56; 7,16], 0,2082
ABC/DTG/3TC	313	76,1 (25,35)	290	4,3 (26,22)	
<i>GS1490</i>					
BIC/FTC/TAF	303	77,4 (23,47)	263	6,0 (24,15)	0,10 [-4,11; 4,31], 0,9629
DTG+FTC/TAF	316	76,7 (27,67)	284	5,9 (26,11)	
Psychisches Wohlbefinden					
<i>GS1489</i>					
BIC/FTC/TAF	312	67,1 (23,22)	288	5,8 (19,57)	2,30 [-0,89; 5,49], 0,1575
ABC/DTG/3TC	311	69,4 (21,23)	287	3,5 (19,45)	
<i>GS1490</i>					
BIC/FTC/TAF	303	70,3 (21,42)	262	3,8 (19,38)	-2,90 [-6,22; 0,42], 0,0866
DTG+FTC/TAF	315	67,8 (21,02)	282	6,7 (20,09)	
Vitalität					
<i>GS1489</i>					
BIC/FTC/TAF	312	61,1 (22,34)	288	4,2 (21,38)	2,30 [-1,06; 5,66], 0,1793
ABC/DTG/3TC	311	61,6 (22,39)	287	1,9 (19,66)	
<i>GS1490</i>					
BIC/FTC/TAF	303	63,6 (21,51)	262	3,5 (19,40)	-2,80 [-6,23; 0,63], 0,1100
DTG+FTC/TAF	316	61,8 (22,81)	283	6,3 (21,50)	
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.					
3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MCS=Mentale Summenscore, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, PCS=Körperlicher Summenscore, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralfenamid					

Studie GS1489

Es zeigt sich weder für die Summenscores noch für die Domänen des SF-36 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (siehe Tabelle 4-41).

Studie GS1490

Es zeigt sich weder für die Summenscores noch für die Domänen des SF-36 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (siehe Tabelle 4-41).

Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-42: Ergebnisse aus der Responderanalyse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
PCS					
GS1844	262	46 (17,6)	260	43 (16,5)	1,07 [0,68; 1,70], 0,7570 1,06 [0,73; 1,55], 0,7570 0,01 [-0,05; 0,07], 0,7569
GS1878	266	33 (12,4)	254	38 (15,0)	0,81 [0,49; 1,33], 0,3970 0,83 [0,54; 1,28], 0,3973 -0,03 [-0,08; 0,03], 0,3969
MCS					
GS1844	262	61 (23,3)	260	46 (17,7)	1,41 [0,92; 2,17], 0,1146 1,32 [0,93; 1,85], 0,1157 0,06 [-0,01; 0,12], 0,1127
GS1878	267	65 (24,3)	257	58 (22,6)	1,10 [0,74; 1,65], 0,6315 1,08 [0,79; 1,47], 0,6317 0,02 [-0,05; 0,09], 0,6312
Körperliche Funktionsfähigkeit					
GS1844	264	57 (21,6)	265	60 (22,6)	0,94 [0,62; 1,42], 0,7710 0,95 [0,69; 1,31], 0,7710 -0,01 [-0,08; 0,06], 0,7709
GS1878	267	71 (26,6)	255	74 (29,0)	0,89 [0,60; 1,30], 0,5360 0,92 [0,69; 1,21], 0,5360 -0,02 [-0,10; 0,05], 0,5360
Körperliche Schmerzen					
GS1844	263	81 (30,8)	264	77 (29,2)	1,08 [0,74; 1,57], 0,6827 1,06 [0,81; 1,37], 0,6828 0,02 [-0,06; 0,09], 0,6826
GS1878	266	72 (27,1)	257	80 (31,1)	0,82 [0,56; 1,20], 0,3069 0,87 [0,66; 1,14], 0,3072 -0,04 [-0,12; 0,04], 0,3064

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung					
GS1844	264	106 (40,2)	265	97 (36,6)	1,16 [0,82; 1,65], 0,4016 1,10 [0,88; 1,36], 0,4019 0,04 [-0,05; 0,12], 0,4012
GS1878	269	99 (36,8)	258	98 (38,0)	0,95 [0,67; 1,35], 0,7793 0,97 [0,78; 1,21], 0,7793 -0,01 [-0,09; 0,07], 0,7793
Körperliche Rollenfunktion					
GS1844	263	67 (25,5)	261	64 (24,5)	1,05 [0,71; 1,56], 0,8009 1,04 [0,77; 1,40], 0,8009 0,01 [-0,06; 0,08], 0,8009
GS1878	269	73 (27,1)	257	72 (28,0)	0,96 [0,65; 1,40], 0,8218 0,97 [0,73; 1,28], 0,8218 -0,01 [-0,09; 0,07], 0,8218
Emotionale Rollenfunktion					
GS1844	263	75 (28,5)	262	71 (27,1)	1,07 [0,73; 1,57], 0,7170 1,05 [0,80; 1,39], 0,7170 0,01 [-0,06; 0,09], 0,7169
GS1878	269	74 (27,5)	257	67 (26,1)	1,08 [0,73; 1,58], 0,7095 1,06 [0,80; 1,40], 0,7096 0,01 [-0,06; 0,09], 0,7094
Soziale Funktionsfähigkeit					
GS1844	264	69 (26,1)	265	57 (21,5)	1,29 [0,86; 1,93], 0,2122 1,22 [0,89; 1,65], 0,2130 0,05 [-0,03; 0,12], 0,2110
GS1878	269	65 (24,2)	258	70 (27,1)	0,86 [0,58; 1,27], 0,4354 0,89 [0,67; 1,19], 0,4355 -0,03 [-0,10; 0,04], 0,4353
Psychisches Wohlbefinden					
GS1844	263	105 (39,9)	263	97 (36,9)	1,14 [0,80; 1,62], 0,4733 1,08 [0,87; 1,34], 0,4736 0,03 [-0,05; 0,11], 0,4730
GS1878	268	105 (39,2)	258	103 (39,9)	0,97 [0,68; 1,38], 0,8616 0,98 [0,79; 1,21], 0,8616 -0,01 [-0,09; 0,08], 0,8616

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Vitalität					
GS1844	263	110 (41,8)	263	98 (37,3)	1,21 [0,85; 1,72], 0,2848 1,12 [0,91; 1,39], 0,2854 0,05 [-0,04; 0,13], 0,2840
GS1878	268	96 (35,8)	258	117 (45,3)	0,67 [0,47; 0,95], 0,0263 0,79 [0,64; 0,97], 0,0269 -0,10 [-0,18; -0,01], 0,0255
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MCS=Mentaler Summenscore, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, PCS=Körperlicher Summenscore, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid					

Studie GS1844

Die Responderanalyse des SF-36 zeigt weder für eine der Domänen noch für einen der beiden Summenscores einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. (siehe Tabelle 4-42).

Studie GS1878

In Studie GS1878 zeigt sich für die Domäne Vitalität ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Es zeigte sich bei 35,8% der BIC/FTC/TAF-Patienten eine Verbesserung um ≥ 5 Punkte. Im Vergleichsarm trat eine Verbesserung bei 45,3% der Patienten ein (RR [95%-KI]: 0,79 [0,64; 0,97], $p=0,0269$).

Die Responderanalyse aller weiteren Domänen sowie der beiden Summenscores zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. (siehe Tabelle 4-42).

Tabelle 4-43: Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Domäne	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
PCS					
GS1844					
BIC/FTC/TAF	278	53,4 (8,19)	262	-0,2 (6,82)	-0,60 [-1,68; 0,48], 0,2746
SBR	277	54,0 (7,73)	260	0,4 (5,68)	

Domäne	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<i>Studie</i>					
<i>GS1878</i>					
BIC/FTC/TAF	286	53,7 (8,43)	266	-0,8 (6,19)	-1,00 [-2,01; 0,01], 0,0512
SBR	280	53,9 (8,24)	254	0,2 (5,50)	
MCS					
<i>GS1844</i>					
BIC/FTC/TAF	278	49,9 (9,81)	262	0,6 (9,49)	1,20 [-0,33; 2,73], 0,1230
SBR	277	51,0 (9,72)	260	-0,6 (8,25)	
<i>GS1878</i>					
BIC/FTC/TAF	287	49,7 (10,66)	267	0,8 (7,93)	0,00 [-1,38; 1,38], 1,0000
SBR	281	50,6 (10,06)	257	0,8 (8,13)	
Körperliche Funktionsfähigkeit					
<i>GS1844</i>					
BIC/FTC/TAF	280	87,7 (20,36)	264	-1,5 (16,52)	-2,20 [-5,01; 0,61], 0,1247
SBR	281	87,8 (20,98)	265	0,7 (16,44)	
<i>GS1878</i>					
BIC/FTC/TAF	287	86,0 (22,72)	267	-1,4 (19,11)	-2,00 [-5,09; 1,09], 0,2046
SBR	280	86,4 (23,15)	255	0,6 (16,88)	
Körperliche Schmerzen					
<i>GS1844</i>					
BIC/FTC/TAF	279	75,9 (25,57)	263	1,3 (22,05)	0,60 [-2,94; 4,14], 0,7396
SBR	280	78,2 (24,05)	264	0,7 (19,29)	
<i>GS1878</i>					
BIC/FTC/TAF	286	77,7 (25,51)	266	-1,4 (20,50)	-2,20 [-5,71; 1,31], 0,2193
SBR	281	80,2 (24,31)	257	0,8 (20,45)	
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung					
<i>GS1844</i>					
BIC/FTC/TAF	280	71,7 (19,72)	264	0,9 (15,42)	0,70 [-1,76; 3,16], 0,5768
SBR	281	74,1 (19,64)	265	0,2 (13,35)	
<i>GS1878</i>					
BIC/FTC/TAF	288	74,6 (21,16)	269	-0,8 (15,50)	-1,40 [-4,01; 1,21], 0,2923
SBR	281	74,8 (20,71)	258	0,6 (15,02)	
Körperliche Rollenfunktion					
<i>GS1844</i>					
BIC/FTC/TAF	279	85,4 (23,85)	263	-0,3 (23,11)	-0,50 [-4,16; 3,16], 0,7889
SBR	279	87,0 (20,75)	261	0,2 (19,51)	

Domäne	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
<i>Studie</i>					
<i>GS1878</i>					
BIC/FTC/TAF	288	83,2 (25,00)	269	-0,1 (19,25)	-1,40 [-4,61; 1,81], 0,3934
SBR	281	85,4 (23,88)	257	1,3 (18,37)	
Emotionale Rollenfunktion					
<i>GS1844</i>					
BIC/FTC/TAF	279	84,6 (23,72)	263	1,5 (22,48)	2,10 [-1,69; 5,89], 0,2780
SBR	279	86,1 (20,51)	262	-0,6 (21,87)	
<i>GS1878</i>					
BIC/FTC/TAF	288	83,2 (24,57)	269	2,2 (20,63)	0,10 [-3,29; 3,49], 0,9538
SBR	281	84,8 (24,40)	257	2,1 (18,98)	
Soziale Funktionsfähigkeit					
<i>GS1844</i>					
BIC/FTC/TAF	280	83,5 (22,64)	264	0,2 (24,09)	1,20 [-2,47; 4,87], 0,5214
SBR	281	84,8 (21,12)	265	-1,0 (18,59)	
<i>GS1878</i>					
BIC/FTC/TAF	288	82,0 (24,55)	269	1,2 (20,62)	-0,60 [-4,16; 2,96], 0,7414
SBR	281	83,6 (23,27)	258	1,8 (21,10)	
Psychisches Wohlbefinden					
<i>GS1844</i>					
BIC/FTC/TAF	279	74,6 (18,62)	263	0,4 (17,20)	0,70 [-1,97; 3,37], 0,6068
SBR	279	76,3 (16,87)	263	-0,3 (13,81)	
<i>GS1878</i>					
BIC/FTC/TAF	287	73,7 (20,47)	268	1,1 (16,23)	0,40 [-2,41; 3,21], 0,7799
SBR	281	75,8 (18,58)	258	0,7 (16,58)	
Vitalität					
<i>GS1844</i>					
BIC/FTC/TAF	279	63,0 (21,08)	263	1,2 (17,50)	2,60 [-0,31; 5,51], 0,0802
SBR	279	66,8 (18,93)	263	-1,4 (16,57)	
<i>GS1878</i>					
BIC/FTC/TAF	287	65,6 (20,91)	268	-1,5 (15,62)	-2,80 [-5,54; -0,06], 0,0450 SMD: -0,17 [-0,35; 0,00]
SBR	281	66,6 (20,32)	258	1,3 (16,39)	
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MCS=Mentaler Summenscore, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, PCS=Körperlicher Summenscore, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralfenamid					

Studie GS1844

Weder hinsichtlich der Summenscores noch hinsichtlich der Domänen des SF-36 besteht in Studie GS1844 zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (siehe Tabelle 4-43).

Studie GS1878

In Studie GS1878 besteht hinsichtlich der Domäne Vitalität des SF-36 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF (MD [95%-KI]: -2,80 [-5,54; -0,06], $p=0,0450$; SMD [95%-KI]: -0,17 [-0,35; 0,00]). Anhand der SMD zeigt sich, dass dieser Unterschied nicht klinisch relevant ist (siehe Tabelle 4-43).

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 unterschiedlicher Vergleichstherapien wird keine Meta-Analyse der beiden Studien zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten durchgeführt.

Die Studien GS1844 und GS1878 zu antiretroviral vorbehandelten Patienten zeigen hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich der Patientenpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoptimalisierungen, etc.) sind sich diese Studien sehr ähnlich, sodass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können. Dies auch vor dem Hintergrund, dass SBR unabhängig von den konkret fortgeführten Wirkstoffen die zVT darstellt und entsprechend auch der Vergleich von BIC/FTC/TAF mit unterschiedlichen Wirkstoffen als klinisch homogene Fragestellung anzusehen ist.

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen zu antiretroviral vorbehandelten Patienten, wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen basierend auf beiden Studien durchgeführt.

Grundsätzlich gilt bei statistisch signifikanter Heterogenität, dass im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen wird, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

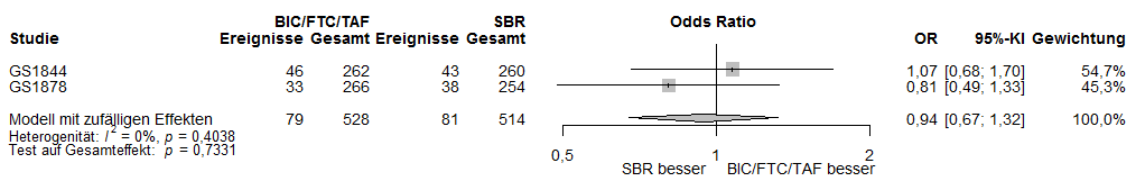
Meta-Analyse (antiretroviral vorbehandelte Patienten)**Responderanalyse SF-36**

Abbildung 12: Meta-Analyse zu Responderanalyse für PCS (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

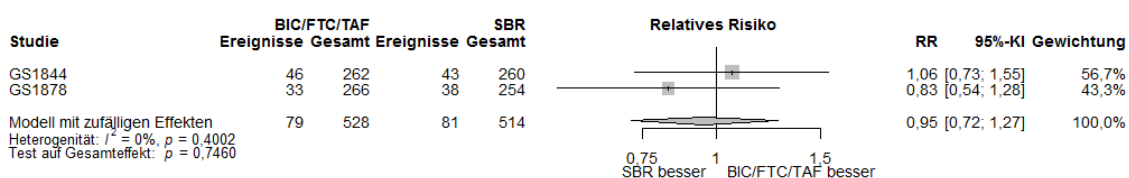


Abbildung 13: Meta-Analyse zu Responderanalyse für PCS (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse für PCS (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage ($p=0,4002$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,72; 1,27], $p=0,7460$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 12.

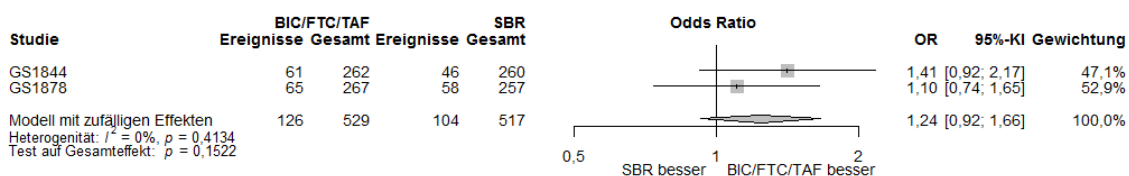


Abbildung 14: Meta-Analyse zu Responderanalyse für MCS (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

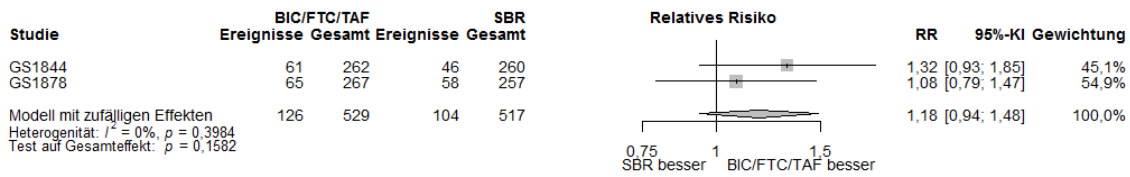


Abbildung 15: Meta-Analyse zu Responderanalyse für MCS (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse für MCS (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage ($p=0,3984$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,18 [0,94; 1,48], $p=0,1582$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 14.

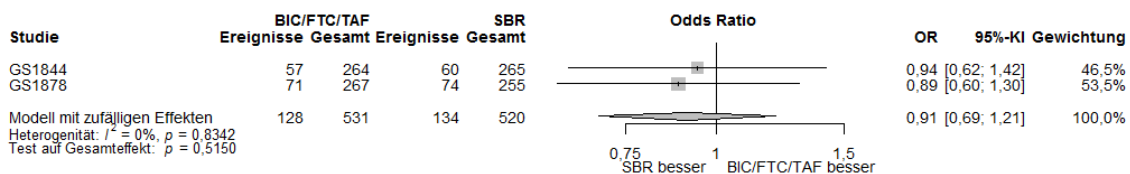


Abbildung 16: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

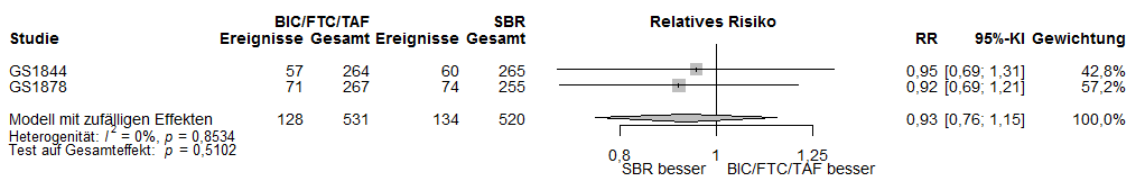


Abbildung 17: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse für Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage ($p=0,8534$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,93 [0,76; 1,15], $p=0,5102$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 16.

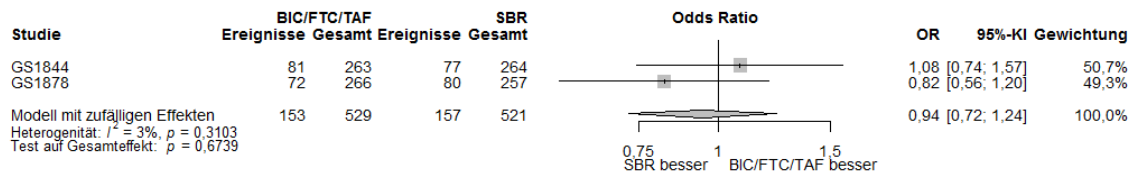


Abbildung 18: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Körperliche Schmerzen (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

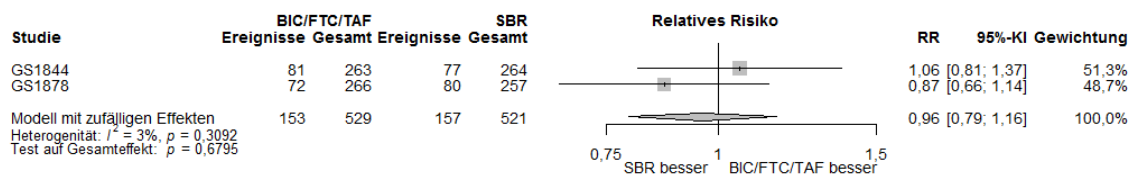


Abbildung 19: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Körperliche Schmerzen (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)
 Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse für Körperliche Schmerzen (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage ($p=0,3092$; $I^2=3\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,79; 1,16], $p=0,6795$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 18.

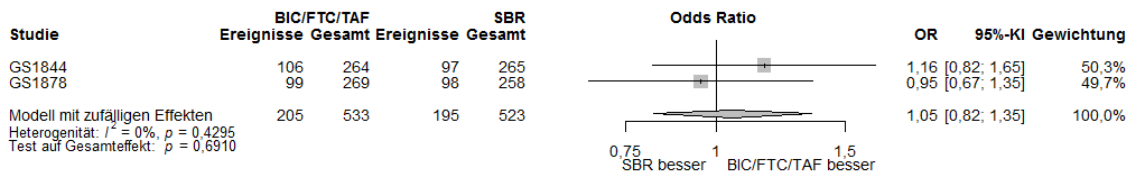


Abbildung 20: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

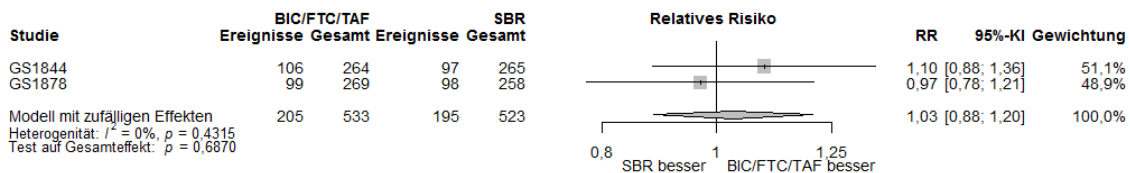


Abbildung 21: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse für Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage ($p=0,4315$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,03 [0,88; 1,20], $p=0,6870$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 20.

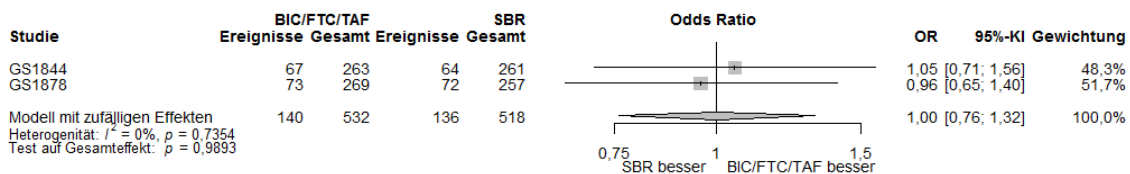


Abbildung 22: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Körperliche Rollenfunktion (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

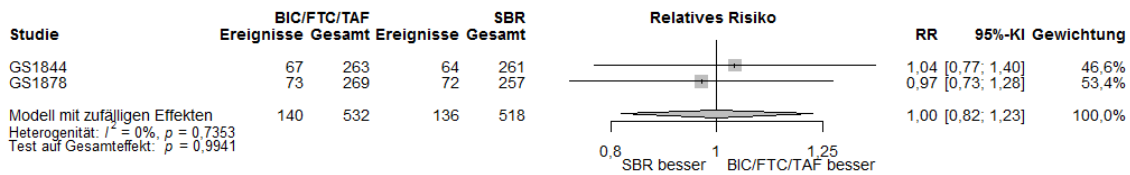


Abbildung 23: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Körperliche Rollenfunktion (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse für Körperliche Rollenfunktion (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage ($p=0,7353$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,82; 1,23], $p=0,9941$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 22.

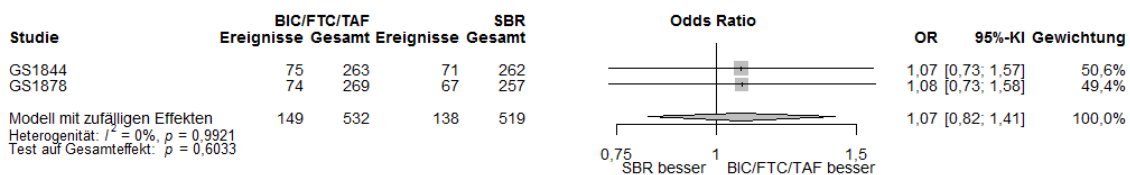


Abbildung 24: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Emotionale Rollenfunktion (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

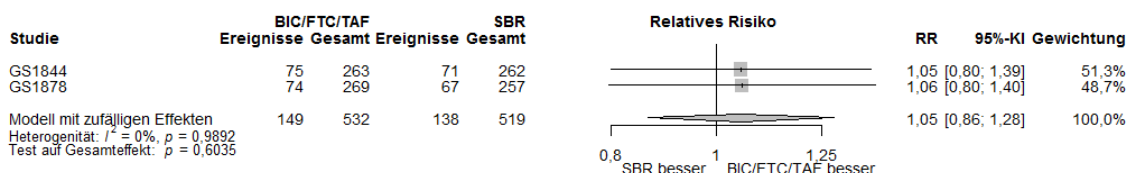


Abbildung 25: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Emotionale Rollenfunktion (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse für Emotionale Rollenfunktion (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage ($p=0,9892$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,05 [0,86; 1,28], $p=0,6035$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 24.

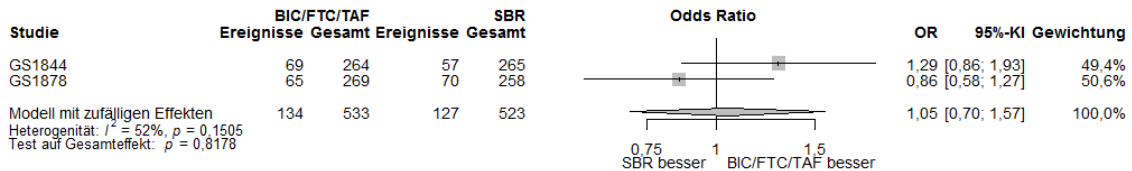


Abbildung 26: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

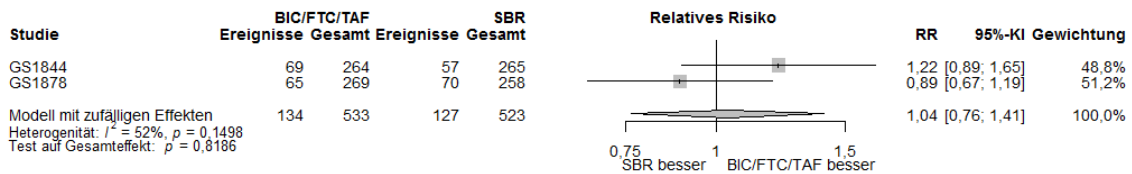


Abbildung 27: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse für Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage ($p=0,1498$; $I^2=52\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,04 [0,76; 1,41], $p=0,8186$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 26.

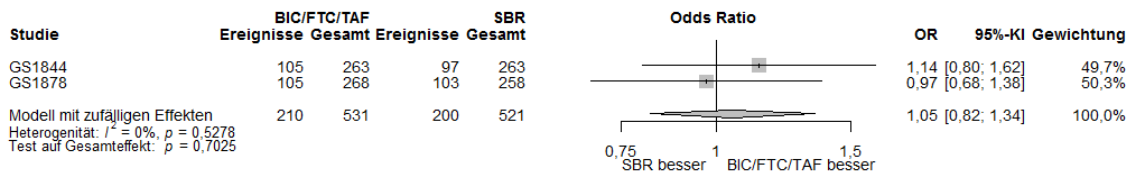


Abbildung 28: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Psychisches Wohlbefinden (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

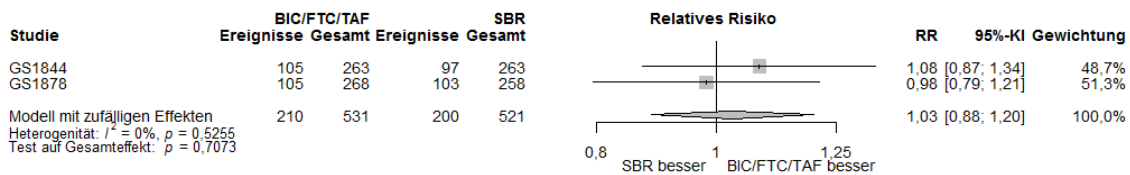


Abbildung 29: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Psychisches Wohlbefinden (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse Psychisches Wohlbefinden (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage ($p=0,5255$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,03 [0,88; 1,20], $p=0,7073$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 28.

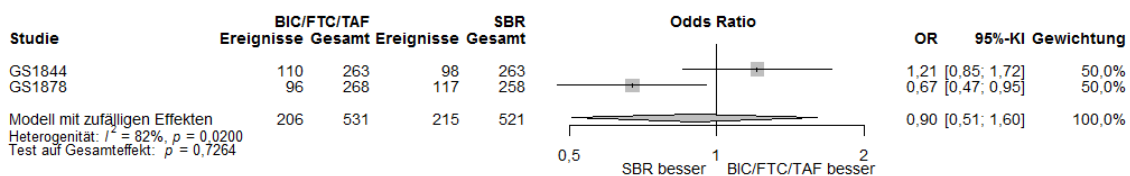


Abbildung 30: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Vitalität (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

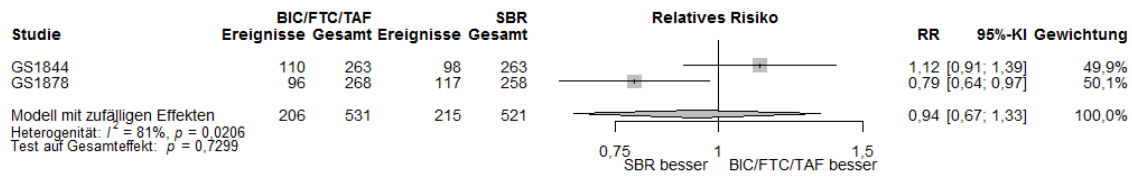


Abbildung 31: Meta-Analyse zu Responderanalyse für Vitalität (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse für Vitalität (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei heterogener Datenlage ($p=0,0206$; $I^2=81\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,94 [0,67; 1,33], $p=0,7299$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 30. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Veränderung ab Baseline SF-36

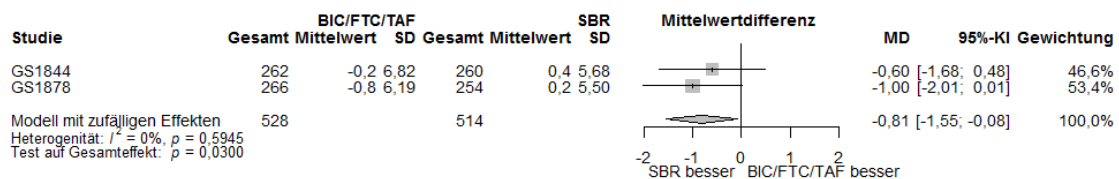


Abbildung 32: Meta-Analyse zu Veränderung PCS (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

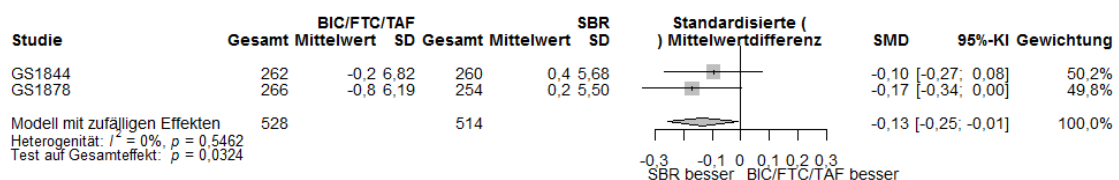


Abbildung 33: Meta-Analyse zu Veränderung PCS (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (SMD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung PCS (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage ($p=0,5945$; $I^2=0\%$) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TDF (MD [95%-KI]: -0,81 [-1,55; -0,08], $p=0,0300$, SMD [95%-KI]: -0,13 [-0,25; -0,01]). Anhand der SMD zeigt sich, dass dieser Behandlungsunterschied jedoch nicht klinisch relevant ist.

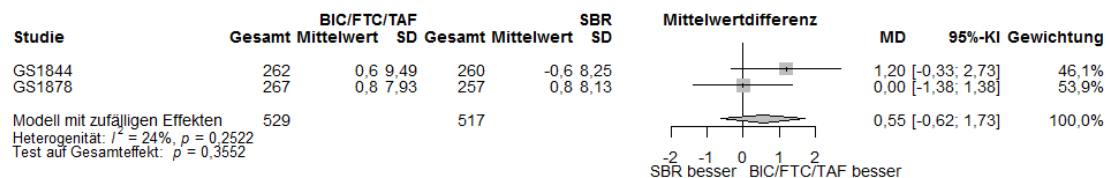


Abbildung 34: Meta-Analyse zu Veränderung MCS (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung MCS (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage ($p=0,2522$; $I^2=24\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,55 [-0,62; 1,73], $p=0,3552$).

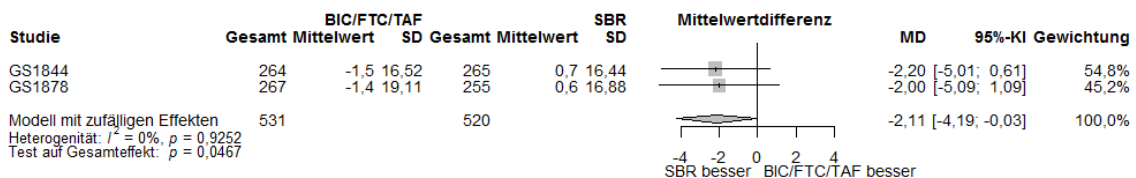


Abbildung 35: Meta-Analyse zu Veränderung Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage ($p=0,9252$; $I^2=0\%$) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (MD [95%-KI]: -2,11 [-4,19; -0,03], $p=0,0467$).

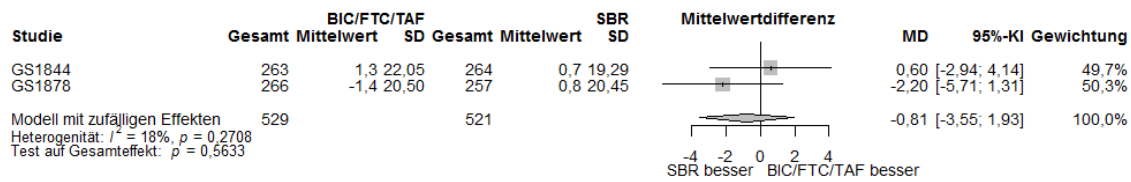


Abbildung 36: Meta-Analyse zu Veränderung Körperliche Schmerzen (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung Körperliche Schmerzen (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage ($p=0,2708$; $I^2=18\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -0,81 [-3,55; 1,93], $p=0,5633$).

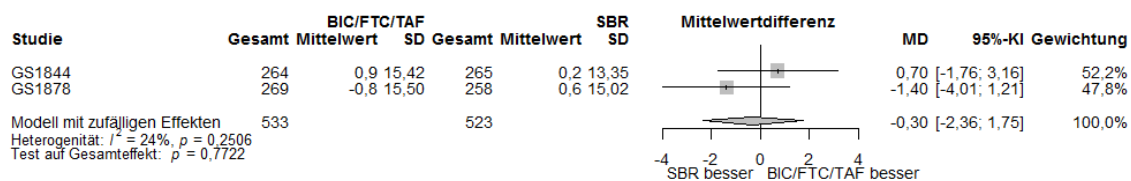


Abbildung 37: Meta-Analyse zu Veränderung Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage ($p=0,2506$; $I^2=24\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -0,30 [-2,36; 1,75], $p=0,7722$).

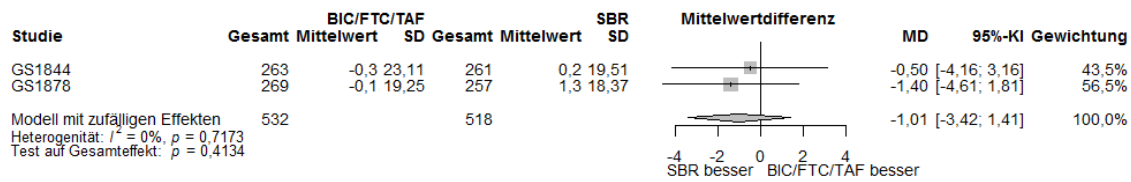


Abbildung 38: Meta-Analyse zu Veränderung Körperliche Rollenfunktion (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung Körperliche Rollenfunktion (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage ($p=0,7173$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -1,01 [-3,42; 1,41], $p=0,4134$).

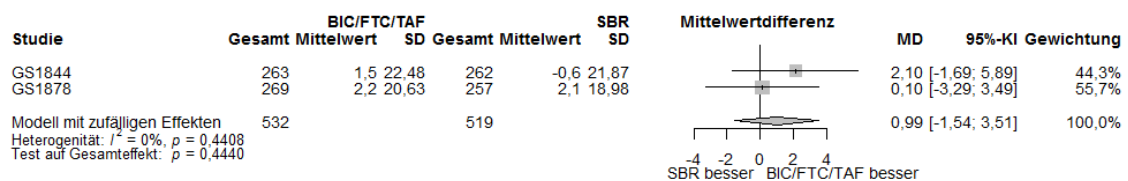


Abbildung 39: Meta-Analyse zu Veränderung Emotionale Rollenfunktion (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung Emotionale Rollenfunktion (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage ($p=0,4408$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,99 [-1,54; 3,51], $p=0,4440$).

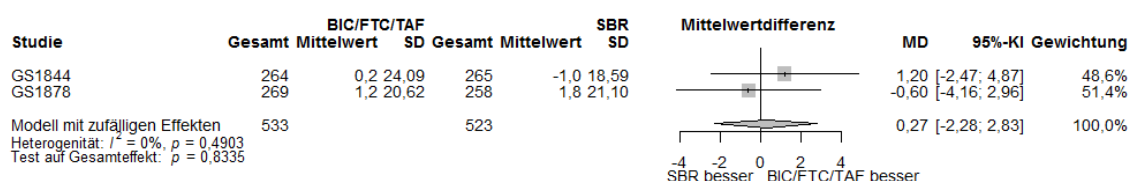


Abbildung 40: Meta-Analyse zu Veränderung Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage ($p=0,4903$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,27 [-2,28; 2,83], $p=0,8335$).

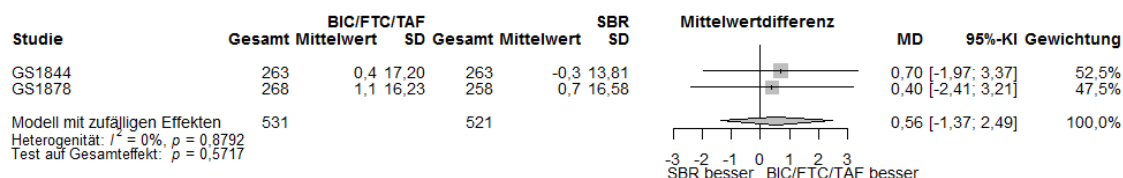


Abbildung 41: Meta-Analyse zu Veränderung Psychisches Wohlbefinden (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung Psychisches Wohlbefinden (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage ($p=0,8792$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,56 [-1,37; 2,49], $p=0,5717$).

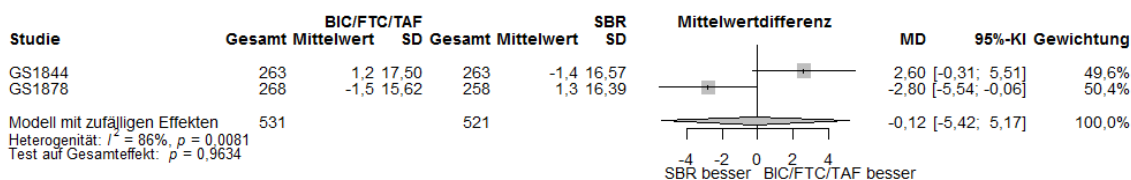


Abbildung 42: Meta-Analyse zu Veränderung Vitalität (SF-36) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung Vitalität (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei heterogener Datenlage ($p=0,0081$; $I^2=86\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -0,12 [-5,42; 5,17], $p=0,9634$).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

Der SF-36 Fragebogen wurde entwickelt, um in diversen Populationen die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen [50]. Das grundsätzliche Ziel der

antiretroviralen Therapie ist, durch die Hemmung der HIV-Replikation und dauerhafte Suppression der Viruslast infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine immunologische Rekonstitution zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Dabei ist die zuverlässige Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg [31]. Der Erhalt oder auch die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten hat im Laufe der Jahre im Hinblick auf eine heute fast normale Lebenserwartung zunehmend an Bedeutung gewonnen und zählt ebenfalls zu den Therapiezielen [109-111]. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit für die Erhebung der Lebensqualität aus Patientensicht. Es gibt keinerlei Hinweise, die auf eine fehlende Übertragbarkeit hinweisen. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Aufgrund der fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz der Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten wird auf die Bewertung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext verzichtet.

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.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PSQI – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des PSQI

Studie	Operationalisierung
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten	
GS1489	Responderanalysen zu Anzahl der Patienten, deren Schlafqualität sich anhand des Gesamtscores von Baseline zu Woche 48 von >5 (Schlechte Schlafqualität) zu ≤5 (Gute Schlafqualität) verbesserte bzw. von ≤5 (Gute Schlafqualität) zu >5 (Schlechte Schlafqualität) verschlechterte
GS1490	Responderanalysen zu Anzahl der Patienten, deren Schlafqualität sich anhand des Gesamtscores von Baseline zu Woche 48 von >5 (Schlechte Schlafqualität) zu ≤5 (Gute Schlafqualität) verbesserte bzw. von ≤5 (Gute Schlafqualität) zu >5 (Schlechte Schlafqualität) verschlechterte
Antiretroviral vorbehandelte Patienten	
GS1844	Responderanalysen zu Anzahl der Patienten, deren Schlafqualität sich anhand des Gesamtscores von Baseline zu Woche 48 von >5 (Schlechte Schlafqualität) zu ≤5 (Gute Schlafqualität) verbesserte bzw. von ≤5 (Gute Schlafqualität) zu >5 (Schlechte Schlafqualität) verschlechterte
GS1878	Nicht erfasst
GS1961	Nicht erfasst

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PSQI in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten						
GS1489	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
GS1490	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Antiretroviral vorbehandelte Patienten						
GS1844	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT=Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der PSQI ist ein patientenberichteter Fragebogen, den die Patienten zu Baseline und zu den Wochen 4, 12 und 48 selbstständig ausfüllten. Er unterscheidet „schlechte“ von „guter“ Schlafqualität anhand von 19 Items in den folgenden sieben Komponenten:

- Subjektive Schlafqualität
- Schlaflatenz
- Schlafdauer
- Schlaffeffizienz
- Schlafstörungen
- Schlafmittelkonsum
- Tagesmüdigkeit

Aus diesen Komponenten wird zusätzlich ein Gesamtscore berechnet, der von 0 bis 21 reicht. Ein niedrigerer Score entspricht dabei einer besseren Schlafqualität. Die Antworten auf die einzelnen Items beziehen sich jeweils auf den letzten vergangenen Monat. Fehlte eine

Antwort zu einem Item, wurde der Patient in der Analyse zum Gesamtscore nicht berücksichtigt.

Aufgrund der höheren Aussagekraft zur klinischen Relevanz eines Unterschieds bei Responderanalysen im Vergleich zu Veränderungen des Score ab Baseline wurde eine Responderanalyse hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den beschriebenen Gesamtscore durchgeführt: Dabei zählte ein Patient als Responder, wenn eine Verbesserung ab Baseline von einem Gesamtscore >5 und einer damit assoziierten schlechten Schlafqualität zu einem Gesamtscore ≤ 5 , was einer guten Schlafqualität entspricht, vorlag. Auf die Darstellung der Patienten ohne Veränderung der Symptomatik wird verzichtet, da sich diese aus den anderen beiden Patientengruppen ergibt. Auch auf die Darstellung der Veränderung des Score ab Baseline wird verzichtet, da die Veränderungen des Score und die Behandlungsunterschiede bei diesem Endpunkt als stetige Variable zu geringfügig sind und entsprechend als nicht aussagekräftig bewertet werden. Die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-46: Nichtberücksichtigungsanteile in der Responderanalyse gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des PSQI (Gesamtscore) bis Woche 48

Studie	zbAM	zVT
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten		
GS1489	15,6%	13,7%
GS1490	20,6%	16,9%
Antiretroviral vorbehandelte Patienten		
GS1844	16,3%	13,2%
zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Verzerrungspotenzial – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Studie GS1489

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 erhöht sind. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Aufgrund der erhöhten Nichtberücksichtigungsanteile wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Studie GS1490

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 erhöht sind. Hinweise auf

ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Aufgrund der erhöhten Nichtberücksichtigungsanteile wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Verzerrungspotenzial – Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Studie GS1844

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 erhöht sind. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Aufgrund der erhöhten Nichtberücksichtigungsanteile wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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.

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-47: Ergebnisse aus der Responderanalyse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des PSQI Gesamtscore aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie		BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC						
GS1489	Verbesserung	124	48 (38,7)	126	44 (34,9)	1,18 [0,70; 1,97], 0,5347 1,11 [0,80; 1,53], 0,5349 0,04 [-0,08; 0,16], 0,5343
	Verschlechterung	141	29 (20,6)	146	29 (19,9)	1,04 [0,59; 1,86], 0,8819 1,04 [0,65; 1,64], 0,8819 0,01 [-0,09; 0,10], 0,8819
zVT=DTG+FTC/TAF						
GS1490	Verbesserung	105	40 (38,1)	121	46 (38,0)	1,00 [0,59; 1,72], 0,9903 1,00 [0,72; 1,40], 0,9903 0,00 [-0,13; 0,13], 0,9903
	Verschlechterung	149	28 (18,8)	149	24 (16,1)	1,21 [0,66; 2,20], 0,5419 1,17 [0,71; 1,92], 0,5422 0,03 [-0,06; 0,11], 0,5413
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie						

Studie GS1489

Die Responderanalyse des PSQI Gesamtscore zeigt in Studie GS1489 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. Dies gilt jeweils sowohl für den Anteil an Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (RR [95%-KI]: 1,11 [0,80; 1,53], p=0,5349), wie auch für den Anteil an Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung (RR [95%-KI]: 1,04 [0,65; 1,64], p=0,8819).

Studie GS1490

Die Responderanalyse des PSQI Gesamtscore zeigt in Studie GS1490 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. Dies gilt jeweils sowohl für den Anteil an Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (RR [95%-KI]: 1,00 [0,72; 1,40], p=0,9903), wie auch für den Anteil an Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung (RR [95%-KI]: 1,17 [0,71; 1,92], p=0,5422).

Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-48: Ergebnisse aus der Responderanalyse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des PSQI Gesamtscore aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1844, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie		BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	Verbesserung	120	38 (31,7)	112	35 (31,2)	1,02 [0,59; 1,78], 0,9456 1,01 [0,69; 1,48], 0,9456 0,00 [-0,12; 0,12], 0,9455
	Verschlechterung	116	16 (13,8)	132	33 (25,0)	0,48 [0,25; 0,93], 0,0289 0,55 [0,32; 0,95], 0,0317 -0,11 [-0,21; -0,02], 0,0234

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

In Studie GS1844 zeigt die Responderanalyse des PSQI Gesamtscore einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF. Im BIC/FTC/TAF-Arm liegt bei 13,8% der Patienten und bei 25,0% der Patienten im Vergleichsarm eine Verschlechterung vor (RR [95%-KI]: 0,55 [0,32; 0,95], p=0,0317). Für den Anteil an Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

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 unterschiedlicher Vergleichstherapien wird keine Meta-Analyse der beiden Studien zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten durchgeführt.

Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des PSQI liegen bei den Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten nur in der Studie GS1844 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

Der PSQI-Fragebogen ist ein international bekannter Fragebogen zur retrospektiven Erfassung der Schlafqualität und wird zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet [54]. Das grundsätzliche Ziel der antiretroviralen Therapie ist, durch die Hemmung der HIV-Replikation und dauerhafte Suppression der Viruslast infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine immunologische Rekonstitution zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Dabei ist die zuverlässige Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg [31]. Der Erhalt oder auch die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten hat im Laufe der Jahre im Hinblick auf eine heute fast normale Lebenserwartung zunehmend an Bedeutung gewonnen und zählt ebenfalls zu den Therapiezielen [109-111]. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit für die Erhebung der Lebensqualität aus Patientensicht. Es gibt keinerlei Hinweise, die auf eine fehlende Übertragbarkeit hinweisen. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Aufgrund der fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz der Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten wird auf die Bewertung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext verzichtet.

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.

4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten	
GS1489	Anteil Patienten, mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage. Folgende Ereignisse waren von Interesse: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Ergänzend: Gesamtrate UE • SUE • UE Grad 3-4 • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UE von Interesse:

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ UE bei $\geq 3\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) ○ SUE bei $\geq 1\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) • Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)
GS1490	<p>Anteil Patienten, mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage. Folgende Ereignisse waren von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Ergänzend: Gesamtrate UE • SUE • UE Grad 3-4 • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UE von Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ UE bei $\geq 3\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) ○ SUE bei $\geq 1\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) • Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)
Antiretroviral vorbehandelte Patienten	
GS1844	<p>Anteil Patienten, mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage. Folgende Ereignisse waren von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Ergänzend: Gesamtrate UE • SUE • UE Grad 3-4 • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UE von Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ UE bei $\geq 3\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) ○ SUE bei $\geq 1\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) • Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) • UE anhand des HIV-SI: Responderanalyse (Verbesserung/Verschlechterung ab Baseline bis Woche 48) für die Items <ul style="list-style-type: none"> ○ Fatigue oder Energieverlust ○ Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche ○ Schwindelgefühl oder Benommenheit ○ Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen ○ Gedächtnisprobleme ○ Übelkeit oder Erbrechen ○ Diarrhoe oder loser Stuhlgang ○ Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Gefühl der Nervosität oder Angst ○ Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen ○ Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz ○ Husten oder Atemprobleme ○ Kopfschmerzen ○ Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmacksempfinden ○ Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch ○ Muskel- oder Gelenkschmerzen ○ Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung ○ Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme ○ Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom ○ Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare
GS1878	<p>Anteil Patienten, mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage. Folgende Ereignisse waren von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Ergänzend: Gesamtrate UE • SUE • UE Grad 3-4 • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UE von Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ UE bei $\geq 3\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) ○ SUE bei $\geq 1\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) • Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) • UE anhand des HIV-SI: Responderanalyse (Verbesserung/Verschlechterung ab Baseline bis Woche 48) für die Items <ul style="list-style-type: none"> ○ Fatigue oder Energieverlust ○ Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche ○ Schwindelgefühl oder Benommenheit ○ Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen ○ Gedächtnisprobleme ○ Übelkeit oder Erbrechen ○ Diarrhoe oder loser Stuhlgang ○ Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression ○ Gefühl der Nervosität oder Angst ○ Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen ○ Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz ○ Husten oder Atemprobleme ○ Kopfschmerzen ○ Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmacksempfinden ○ Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch ○ Muskel- oder Gelenkschmerzen ○ Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme ○ Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom ○ Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare ● UE anhand des UCLA SCTC GIT: Responderanalysen (Verbesserung/Verschlechterung ab Baseline bis Woche 48) für <ul style="list-style-type: none"> ○ den Gesamtscore ○ die sieben Domänen des UCLA SCTC GIT Fragebogen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reflux ▪ Völlegefühl ▪ Wäscheverschmutzung ▪ Diarrhoe ▪ Soziale Aktivitäten ▪ Emotionales Wohlbefinden ▪ Verstopfung
GS1961	<p>Anteil Patienten, mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage. Folgende Ereignisse waren von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Mortalität ● Ergänzend: Gesamtrate UE ● SUE ● UE Grad 3-4 ● Therapieabbrüche aufgrund von UE ● UE von Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ UE bei $\geq 3\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) ○ SUE bei $\geq 1\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) ● Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)
<p>AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, EMA=Europäische Arzneimittelagentur, HIV-SI=HIV Symptom Index, PT=Preferred Term, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UCLA SCTC GIT=University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract, UE=Unerwünschtes Ereignis</p>	

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten						
GS1489	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS1490	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Antiretroviral vorbehandelte Patienten						
GS1844	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS1878	niedrig	nein	ja ^a	ja	ja	hoch
GS1961	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Bei einzelnen Operationalisierungen existieren Abweichungen. ITT=Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

UE wurden in den Studien unter anderem mittels standardisierter MedDRA-Kodierung erfasst. Relevant ist jeweils der Anteil an Patienten, die mindestens ein Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage aufwiesen. Folgende Ereignisse sind hier von Interesse:

- Mortalität
- Ergänzend: Gesamtrate UE
- SUE
- UE Grad 3-4
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE von Interesse:
 - UE bei $\geq 3\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC)
 - SUE bei $\geq 1\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC)
- Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie [6])

In der folgenden Übersicht werden die UE (SOC und PT), die bei mindestens 3% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten (Auswahl anhand der PT) beschrieben.

Tabelle 4-51: UE, die bei mindestens 3% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm in mindestens einer der Studien GS1844, GS1878 und GS1961 auftraten

GS1489	GS1490	GS1844, GS1878 und GS1961
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)
Fatigue (PT)	Fatigue (PT)	Fatigue (PT)
Pyrexie (PT)	Pyrexie (PT)	Pyrexie (PT)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
Bronchitis (PT)	Bronchitis (PT)	Bronchitis (PT)
Syphilis (PT)	Syphilis (PT)	Syphilis (PT)
Infektion der oberen Atemwege (PT)	Infektion der oberen Atemwege (PT)	Infektion der oberen Atemwege (PT)
Nasopharyngitis (PT)	Nasopharyngitis (PT)	Nasopharyngitis (PT)
Gonorrhoe (PT)	Gonorrhoe (PT)	Gonorrhoe (PT)
Sinusitis (PT)	Analchlamydieninfektion (PT)	Sinusitis (PT)
Gastroenteritis (PT)	Chlamydieninfektion (PT)	Grippe (PT)
	Grippe (PT)	Pharyngitis (PT)
		Vulvovaginale Candidose (PT)
		Malaria (PT)
		Harnwegsinfekt (PT)
		Virusinfektion der Atemwege (PT)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
Kopfschmerz (PT)	Kopfschmerz (PT)	Kopfschmerz (PT)
Schwindel (PT)	Schwindel (PT)	Schwindel (PT)
		Parästhesie (PT)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
Schlaflosigkeit (PT)	Schlaflosigkeit (PT)	Schlaflosigkeit (PT)
Angst (PT)	Angst (PT)	Angst (PT)
Depression (PT)	Depression (PT)	Depression (PT)
Abnorme Träume (PT)		
Schlafstörung (PT)		

GS1489	GS1490	GS1844, GS1878 und GS1961
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)
Husten (PT)	Husten (PT)	Husten (PT)
Oropharyngeale Schmerzen (PT)	Oropharyngeale Schmerzen (PT)	Oropharyngeale Schmerzen (PT)
Sinus-Sekretstauung (PT)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
Hautausschlag (PT)	Hautausschlag (PT)	Hautausschlag (PT)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
Diarrhoe (PT)	Diarrhoe (PT)	Diarrhoe (PT)
Übelkeit (PT)	Übelkeit (PT)	Übelkeit (PT)
Abdominalschmerz (PT)	Abdominalschmerz (PT)	Flatulenz (PT)
Erbrechen (PT)	Erbrechen (PT)	Obstipation (PT)
	Dyspepsie (PT)	Dyspepsie (PT)
	Oberbauchschmerzen (PT)	
	Flatulenz (PT)	
	Obstipation (PT)	
	Hämorrhoiden (PT)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)
Arthralgie (PT)	Arthralgie (PT)	Arthralgie (PT)
Rückenschmerzen (PT)	Rückenschmerzen (PT)	Rückenschmerzen (PT)
		Schmerzen in den Extremitäten (PT)
Vaskuläre Erkrankungen (SOC)	Vaskuläre Erkrankungen (SOC)	
Hypertonie (PT)	Hypertonie (PT)	
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)		
Saisonale Allergien (PT)		
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	
	Lymphadenopathie (PT)	
	Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen) (SOC)	
	Anogenitale Warzen (PT)	

GS1489	GS1490	GS1844, GS1878 und GS1961
		Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)
		Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt (PT)
PT=Preferred Term, SOC=Systemorganklasse		

Zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten werden die UE pro Studie anhand der PT, die bei $\geq 3\%$ der Patienten (bzw. $\geq 1\%$ bei SUE) in mindestens einem Arm auftraten, selektiert. Für diese PT werden die entsprechenden SOC als primär relevant dargestellt.

Da die Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, werden für diese Population die UE anhand der PT, die bei $\geq 3\%$ der Patienten (bzw. $\geq 1\%$ bei SUE) in mindestens einem Arm in mindestens einer der drei Studien auftraten, selektiert. Für diese PT werden die entsprechenden SOC als primär relevant dargestellt.

Zur Graduierung der Grad 3-4 Ereignisse wurde in allen Studien die „Gilead Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“ anstelle der „Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events“ verwendet [112]. Die Unterschiede zwischen beiden Skalen sind marginal und betreffen primär vereinzelte Labor-, respektive Surrogatparameter, nicht jedoch klinische Endpunkte. Der Hintergrund für die Änderungen ist im Wesentlichen rein technischer Natur (Umrechnung von Einheiten, unterschiedliche Normbereiche der Test-Kits). Da es sich um Zulassungsstudien handelt, ist die Verwendung der Skala entsprechend mit den Zulassungsbehörden abgestimmt.

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich dargelegt, sollte die Bewertung der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) patientenindividuell, differenziert und nach strengen Kriterien erfolgen. Grundlage dieser Kriterien bildet einerseits die Liste des CDC, andererseits die Leitlinien der EMA: So ist das Ereignis „Abfall der CD4-Zellzahl auf <200 Zellen/ μL “ gemäß EMA nicht als CDC Klasse C Ereignis einzustufen; Herpes- und Kryptosporidien-Infektionen sind nur bei einer Erkrankungsdauer von mehr als vier Wochen als AIDS-definierendes Ereignis (CDC Klasse C) einzustufen [6]. AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) werden aus UE erfasst: Somit sind analog zur Bewertung der UE auch bei den AIDS-definierenden Ereignissen (CDC Klasse C) nur die Ereignisse zu berücksichtigen, die **nach** Beginn der Medikation (Baseline) aufgetreten sind („treatment-emergent“); Ereignisse, die nachweislich **nach** Screening und **vor** Baseline erfasst wurden, sind analog zu UE gemäß Protokoll-Definition also eindeutig nicht zu berücksichtigen. Von Ereignissen, die nachweislich **nach** Screening und **vor** Baseline aufgetreten sind, sind vorbestehende Ereignisse („pre-existing conditions“) gemäß Protokoll-Definition klar abzugrenzen: Vorbestehende Ereignisse sind Ereignisse, die nachweislich bereits **vor** Screening/Studieneinschluss vorlagen – diese Ereignisse sind dann zu erfassen, wenn sich

diese nach Studieneinschluss verschlechtern, als „treatment-emergent“ sind diese jedoch auch nur dann zu werten wenn die Verschlechterung **nach** Beginn der Studienmedikation (Baseline) auftrat [74-77]. Wenn ein AIDS-definierendes Ereignis (CDC Klasse C) tatsächlich das klinische Korrelat für ein Therapieversagen darstellt, ist davon auszugehen, dass dies die Veränderung der Therapie, respektive in einem Studien-Setting den Studienabbruch zur Folge hat – vor diesem Hintergrund wurde auch bewertet, ob die Studie aufgrund des AIDS-definierenden Ereignisses (CDC Klasse C) vom Patienten abgebrochen oder ob die Therapie unverändert weitergeführt wurde. Bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten können zudem Ereignisse, die in den ersten Monaten nach Behandlungsbeginn auftreten, die Folgen eines IRIS sein. Diese Ereignisse sind damit nicht die negative Folge, sondern stellen ganz im Gegenteil einen Indikator für eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie dar. Ein IRIS ist somit bei der Bewertung AIDS-definierender Ereignisse (CDC Klasse C) immer in Betracht zu ziehen und über den Ausschluss der betreffenden Ereignisse zu berücksichtigen. Allerdings gibt es keine einheitliche Definition im Sinne eines „Cut-Offs“ hinsichtlich des Zeitraums nach Therapiebeginn, innerhalb dessen ein Ereignis als Folge eines IRIS zu interpretieren ist. Erschwert wird dies durch die Tatsache, dass der Zeitraum für die verschiedenen Symptome individuell unterschiedlich ist. Entsprechend bewegt sich die Definition zum zeitlichen Zusammenhang zwischen Therapiebeginn und IRIS in der Literatur im Schnitt zwischen drei und sechs Monaten [74-77]. Vor diesem Hintergrund wurde ein sehr konservativer Zeitraum von acht Wochen festgelegt, das heißt, AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C), die innerhalb der ersten 56 Tage nach Therapiebeginn aufgetreten sind, werden bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten als IRIS bewertet und aus der Analyse ausgeschlossen. Da ein IRIS in den ersten Wochen und Monaten nach dem Beginn einer antiretroviralen Therapie auftritt, ist dies bei bereits antiretroviral vorbehandelten und virologisch supprimierten Patienten mit gutem Immunstatus nicht relevant.

Entsprechend wurden also AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) als solche berücksichtigt, wenn sie gemäß Definition des CDC als solche definiert wurden und keines der folgenden Kriterien zutrif:

- Das Ereignis ist: CD4-Zellzahl <200 Zellen/ μ L
- Beginn der AIDS-definierenden Erkrankung vor Studienbeginn¹⁶ oder nach Studienabbruch des Patienten
- Nur bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten: Beginn der AIDS-definierenden Erkrankung innerhalb der ersten acht Wochen (56 Tage) nach Studienbeginn des Patienten

Dies wurde für alle hier eingeschlossenen Studien berücksichtigt. Dieser Endpunkt wird aus Gründen der Vollständigkeit dargestellt, jedoch nicht in die Nutzenableitung eingeschlossen.

¹⁶ Studienbeginn GS1489: 13. November 2015, Studienbeginn GS1490: 11. November 2015

Neben der Erfassung von UE mittels standardisierter MedDRA-Kodierung, wurden in den Studien auch patientenberichtete Fragebögen zur Erfassung von UE eingesetzt. In den Studien GS1844 und GS1878 wurde der patientenberichtete Fragebogen HIV-SI verwendet, in der Studie GS1878 zusätzlich der Fragebogen UCLA SCTC GIT.

Die Patienten füllten den HIV-SI zu Baseline und zu den Wochen 4, 12 und 48 selbstständig aus. Er umfasst die folgenden 20 Items:

- Fatigue oder Energieverlust
- Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche
- Schwindelgefühl oder Benommenheit
- Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen
- Gedächtnisprobleme
- Übelkeit oder Erbrechen
- Diarrhoe oder loser Stuhlgang
- Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression
- Gefühl der Nervosität oder Angst
- Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen
- Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz
- Husten oder Atemprobleme
- Kopfschmerzen
- Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmacksempfinden
- Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch
- Muskel- oder Gelenkschmerzen
- Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung
- Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme
- Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom
- Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare

Jede Frage ist von dem Patienten mit 0 (Ich habe das Symptom nicht), 1 (Ich habe das Symptom und es stört mich nicht), 2 (Ich habe das Symptom und es stört mich ein wenig), 3 (Ich habe das Symptom und es stört mich) oder 4 (Ich habe das Symptom und es stört mich sehr) zu beantworten. Wurden mehrere Antworten auf eine Einzelfrage gegeben, wurde die Antwort entsprechend der schwersten Symptomatik in der Analyse berücksichtigt. Fehlten Angaben, wurden diese nicht imputiert.

Aufgrund der höheren Aussagekraft zur klinischen Relevanz eines Unterschieds bei Responderanalysen im Vergleich zu Veränderungen des Score ab Baseline wurde eine Responderanalyse hinsichtlich Verbesserung sowie Verschlechterung der Symptomatik für die Items des HIV-SI durchgeführt: Dabei erreichte ein Patient eine Verbesserung, wenn eine Veränderung in den Items von einem beeinträchtigenden Symptom (Antworten 2-4) zu Baseline zu einem nicht-beeinträchtigenden Symptom oder zu keinem Symptom (Antworten 0-1) zu Woche 48 vorlag. Trat eine Veränderung von einem nicht-beeinträchtigenden Symptom oder keinem Symptom (Antworten 0-1) zu Baseline zu einem beeinträchtigenden Symptom (Antworten 2-4) ein, so erlitt der Patient eine Verschlechterung der Symptomatik. Auf die Darstellung der Patienten ohne Veränderung der Symptomatik wird verzichtet, da sich diese aus den anderen beiden Patientengruppen ergibt. Auch auf die Darstellung der Veränderung des Score ab Baseline wird verzichtet, da die Veränderungen des Score und die Behandlungsunterschiede bei diesem Endpunkt als stetige Variable zu geringfügig sind und entsprechend als nicht aussagekräftig bewertet werden.

Die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-52: Nichtberücksichtigungsanteile in der Responderanalyse zu UE anhand des HIV-SI bis Woche 48

Studie	zbAM	zVT
Antiretroviral vorbehandelte Patienten		
GS1844	6,4% - 7,8%	5,3% - 8,2%
GS1878	8,6% - 9,7%	11,1% - 12,2%
zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie		

In Studie GS1878 wurde zusätzlich der patientenberichtete Fragebogen UCLA SCTC GIT eingesetzt. Auch hier füllten die Patienten den Fragebogen zu Baseline und zu den Wochen 4, 12 und 48 selbstständig aus. Er umfasst 34 Items in den folgenden sieben Domänen:

- Reflux
- Völlegefühl
- Wäscheverschmutzung
- Diarrhoe
- Soziale Aktivitäten
- Emotionales Wohlbefinden
- Verstopfung

Aus den ersten sechs Domänen wird zusätzlich ein Gesamtscore berechnet. Ein niedrigerer Score entspricht dabei einem besseren Befinden. Je Einzelfrage darf eine Antwort („None-to-Mild“, „Moderate“ oder „Severe-to-Very Severe“) ausgewählt werden.

Aufgrund der höheren Aussagekraft zur klinischen Relevanz eines Unterschieds bei Responderanalysen im Vergleich zu Veränderungen des Score ab Baseline wurde eine Responderanalyse hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung der Domänen des UCLA SCTC GIT sowie für den Gesamtscore durchgeführt: Dabei wurde ein Patient als Responder mit Verbesserung eingestuft, wenn er zu Baseline „Severe-to-Very Severe“ oder „Moderate“ angab und zu Woche 48 „None-to-Mild“. Gab der Patient zu Baseline „None-to-Mild“ an und zu Woche 48 „Severe-to-Very Severe“ oder „Moderate“, so wurde der Patient als Responder mit Verschlechterung eingestuft. Auf die Darstellung der Patienten ohne Response anhand des UCLA SCTC GIT wird verzichtet, da sich diese aus den anderen beiden Patientengruppen ergibt. Die Responderanalyse des UCLA SCTC GIT Gesamtscores stellt hier die primär relevante Analyse dar, entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für diese Operationalisierung bewertet. Die Responderanalyse der sieben Domänen wird ergänzend dargestellt, Subgruppenanalysen werden ausschließlich für den Gesamtscore durchgeführt. Auf die Darstellung der Veränderung des Score ab Baseline wird verzichtet, da die Veränderungen des Score und die Behandlungsunterschiede bei diesem Endpunkt als stetige Variable zu geringfügig sind und entsprechend als nicht aussagekräftig bewertet werden.

Die Nichtberücksichtigungsanteile in der Responderanalyse zum Gesamtscore liegen bei 16,6% im BIC/FTC/TAF-Arm und bei 20,6% im SBR-Arm

Die Analyse der Sicherheitsendpunkte wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Verzerrungspotenzial – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Studie GS1489

Die Endpunkterheber waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da die Sicherheitsendpunkte standardisiert (MedDRA-Kodierung) erhoben bzw. präspezifiziert wurden, liegt kein Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Studie GS1490

Die Endpunkterheber waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da die Sicherheitsendpunkte standardisiert (MedDRA-Kodierung) erhoben bzw. präspezifiziert wurden, liegt kein Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Verzerrungspotenzial – Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Studie GS1844

Die Endpunkterheber waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da die Sicherheitsendpunkte standardisiert (MedDRA-Kodierung) erhoben bzw. präspezifiziert

wurden, liegt kein Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Studie GS1878

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Bezüglich der Unterendpunkte UE anhand des HIV-SI und UE anhand des UCLA SCTC GIT sind die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 jeweils erhöht, sodass das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt ist. Für alle weiteren Unterendpunkte wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird daher auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

Studie GS1961

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da die Sicherheitsendpunkte standardisiert (MedDRA-Kodierung) erhoben bzw. präspezifiziert wurden, liegt kein Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet.

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.

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Mortalität

Tabelle 4-53: Ergebnisse zu Mortalität aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	0	315	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,01; 0,01], 1,0000
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	1 (0,3)	325	2 (0,6)	POR: 0,52 [0,05; 5,02], 0,5722 0,51 [0,05; 5,61], 0,5791 0,51 [0,05; 5,57], 0,5793 0,00 [-0,01; 0,01], 0,5708
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

In Studie GS1489 verstarb keiner der Patienten während der ersten 48 Wochen der Behandlung.

Studie GS1490

In Studie GS1490 verstarb ein Patient (0,3%) unter einer Behandlung mit BIC/FTC/TAF, unter einer Behandlung mit DTG+FTC/TAF verstarben zwei (0,6%) Patienten. Keiner der Todesfälle wurde vom jeweiligen Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 0,52 [0,05; 5,02], p=0,5722).

Ergänzend dargestellt: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-54: Ergebnisse zu Gesamtrate UE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	265 (84,4)	315	283 (89,8)	0,61 [0,38; 0,98], 0,0428 0,94 [0,88; 1,00], 0,0422 -0,05 [-0,11; 0,00], 0,0408
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	264 (82,5)	325	272 (83,7)	0,92 [0,61; 1,39], 0,6863 0,99 [0,92; 1,06], 0,6863 -0,01 [-0,07; 0,05], 0,6862
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

UE traten in Studie GS1489 bis Woche 48 bei 265 (84,4%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms auf. Mindestens ein UE wiesen 283 (89,8%) Patienten unter Behandlung mit ABC/DTG/3TC auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,94 [0,88; 1,00], p=0,0422).

Studie GS1490

In Studie GS1490 wiesen 264 (82,5%) BIC/FTC/TAF-Patienten mindestens ein UE auf. Bei 272 (83,7%) Patienten unter Behandlung mit DTG+FTC/TAF trat bis Woche 48 mindestens ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,99 [0,92; 1,06], p=0,6863).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-55: Ergebnisse zu SUE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	19 (6,1)	315	25 (7,9)	0,75 [0,40; 1,39], 0,3553 0,76 [0,43; 1,36], 0,3557 -0,02 [-0,06; 0,02], 0,3535
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	39 (12,2)	325	23 (7,1)	1,82 [1,06; 3,13], 0,0295 1,72 [1,05; 2,82], 0,0302 0,05 [0,01; 0,10], 0,0274
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

SUE traten in Studie GS1489 bis Woche 48 bei 19 (6,1%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms auf. Mindestens ein SUE wiesen 25 (7,9%) Patienten unter Behandlung mit ABC/DTG/3TC auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,76 [0,43; 1,36], p=0,3557).

Studie GS1490

In Studie GS1490 wiesen 39 (12,2%) BIC/FTC/TAF-Patienten mindestens ein SUE auf. Bei 23 (7,1%) Patienten unter Behandlung mit DTG+FTC/TAF trat bis Woche 48 mindestens ein SUE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist zuungunsten von BIC/FTC/TAF statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,72 [1,05; 2,82], p=0,0302).

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Tabelle 4-56: Ergebnisse zu UE Grad 3-4 aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	23 (7,3)	315	24 (7,6)	0,96 [0,53; 1,74], 0,8884 0,96 [0,55; 1,67], 0,8884 0,00 [-0,04; 0,04], 0,8884
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	33 (10,3)	325	25 (7,7)	1,38 [0,80; 2,38], 0,2464 1,34 [0,82; 2,20], 0,2469 0,03 [-0,02; 0,07], 0,2448
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Mindestens ein UE Grad 3-4 trat innerhalb der ersten 48 Wochen in Studie GS1489 bei 23 (7,3%) BIC/FTC/TAF-Patienten und bei 24 (7,6%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,96 [0,55; 1,67], p=0,8884).

Studie GS1490

In Studie GS1490 wiesen 33 (10,3%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF und 25 (7,7%) Patienten im DTG+FTC/TAF-Arm mindestens ein UE Grad 3-4 auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (RR [95%-KI]: 1,34 [0,82; 2,20], p=0,2469).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-57: Ergebnisse zu Therapieabbrüche aufgrund UE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	0	315	4 (1,3)	POR: 0,13 [0,02; 0,96], 0,0453 0,11 [0,01; 2,05], 0,1393 0,11 [0,01; 2,06], 0,1405 -0,01 [-0,03; 0,00], 0,0710
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	5 (1,6)	325	1 (0,3)	POR: 3,89 [0,78; 19,42], 0,0972 5,14 [0,60; 44,27], 0,1360 5,08 [0,60; 43,23], 0,1370 0,01 [0,00; 0,03], 0,0980
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

In Studie GS1489 brachen bis Woche 48 vier (1,3%) ABC/DTG/3TC-Patienten und kein BIC/FTC/TAF-Patient die Behandlung aufgrund UE ab. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,13 [0,02; 0,96], p=0,0453).

Studie GS1490

Bis Woche 48 brachen fünf (1,6%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF und ein (0,3%) Patient unter Behandlung mit DTG+FTC/TAF die Behandlung aufgrund UE ab. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 3,89 [0,78; 19,42], p=0,0972).

Unerwünschte Ereignisse bei $\geq 3\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)*

Tabelle 4-58: Ergebnisse zu Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	45 (14,3)	315	64 (20,3)	0,66 [0,43; 1,00], 0,0483 0,71 [0,50; 1,00], 0,0492 -0,06 [-0,12; 0,00], 0,0466
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	56 (17,5)	325	67 (20,6)	0,82 [0,55; 1,21], 0,3144 0,85 [0,62; 1,17], 0,3149 -0,03 [-0,09; 0,03], 0,3133
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) traten in Studie GS1489 bis Woche 48 bei 45 (14,3%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 64 (20,3%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%]-KI: 0,71 [0,50; 1,00], p=0,0492).

Studie GS1490

In Studie GS1490 traten bei 56 (17,5%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 67 (20,6%) DTG+FTC/TAF-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%]-KI: 0,85 [0,62; 1,17], p=0,3149).

Fatigue (PT)

Tabelle 4-59: Ergebnisse zu Fatigue (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	19 (6,1)	315	27 (8,6)	0,69 [0,37; 1,26], 0,2269 0,71 [0,40; 1,24], 0,2276 -0,03 [-0,07; 0,02], 0,2241
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	19 (5,9)	325	26 (8,0)	0,73 [0,39; 1,34], 0,3056 0,74 [0,42; 1,31], 0,3062 -0,02 [-0,06; 0,02], 0,3030
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Fatigue (PT) trat in Studie GS1489 bei 19 (6,1%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 27 (8,6%) Patienten im ABC/DTG/3TC-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,71 [0,40; 1,24], p=0,2276).

Studie GS1490

Fatigue (PT) trat in Studie GS1490 bei 19 (5,9%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 26 (8,0%) Patienten im DTG+FTC/TAF-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,74 [0,42; 1,31], p=0,3062).

Pyrexie (PT)

Tabelle 4-60: Ergebnisse zu Pyrexie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	10 (3,2)	315	12 (3,8)	0,83 [0,35; 1,95], 0,6702 0,84 [0,37; 1,91], 0,6702 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,6697
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	14 (4,4)	325	21 (6,5)	0,66 [0,33; 1,33], 0,2450 0,68 [0,35; 1,31], 0,2457 -0,02 [-0,06; 0,01], 0,2410
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Pyrexie (PT) trat in Studie GS1489 bei zehn (3,2%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 12 (3,8%) Patienten im ABC/DTG/3TC-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,84 [0,37; 1,91], p=0,6702).

Studie GS1490

Pyrexie (PT) trat in Studie GS1490 bei 14 (4,4%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 21 (6,5%) Patienten im DTG+FTC/TAF-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,68 [0,35; 1,31], p=0,2457).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-61: Ergebnisse zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	159 (50,6)	315	186 (59,0)	0,71 [0,52; 0,98], 0,0343 0,86 [0,74; 0,99], 0,0349 -0,08 [-0,16; -0,01], 0,0334
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	163 (50,9)	325	184 (56,6)	0,80 [0,58; 1,08], 0,1484 0,90 [0,78; 1,04], 0,1492 -0,06 [-0,13; 0,02], 0,1475
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) traten in Studie GS1489 bis Woche 48 bei 159 (50,6%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 186 (59,0%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%]-KI: 0,86 [0,74; 0,99], p=0,0349).

Studie GS1490

In Studie GS1490 traten bei 163 (50,9%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 184 (56,6%) DTG+FTC/TAF-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,90 [0,78; 1,04], p=0,1492).

Bronchitis (PT)

Tabelle 4-62: Ergebnisse zu Bronchitis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	10 (3,2)	315	16 (5,1)	0,61 [0,27; 1,38], 0,2367 0,63 [0,29; 1,36], 0,2374 -0,02 [-0,05; 0,01], 0,2320
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	5 (1,6)	325	13 (4,0)	0,38 [0,13; 1,08], 0,0698 0,39 [0,14; 1,08], 0,0708 -0,02 [-0,05; 0,00], 0,0587
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Bronchitis (PT) trat in Studie GS1489 bei zehn (3,2%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 16 (5,1%) Patienten im ABC/DTG/3TC-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,63 [0,29; 1,36], p=0,2374).

Studie GS1490

Bronchitis (PT) trat in Studie GS1490 bei fünf (1,6%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 13 (4,0%) Patienten im DTG+FTC/TAF-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,39 [0,14; 1,08], p=0,0708).

Syphilis (PT)

Tabelle 4-63: Ergebnisse zu Syphilis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	12 (3,8)	315	25 (7,9)	0,46 [0,23; 0,93], 0,0318 0,48 [0,25; 0,94], 0,0326 -0,04 [-0,08; 0,00], 0,0276
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	11 (3,4)	325	12 (3,7)	0,93 [0,40; 2,14], 0,8615 0,93 [0,42; 2,08], 0,8615 0,00 [-0,03; 0,03], 0,8614
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Syphilis (PT) trat in Studie GS1489 bei 12 (3,8%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 25 (7,9%) Patienten im ABC/DTG/3TC-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,48 [0,25; 0,94], p=0,0326).

Studie GS1490

Syphilis (PT) trat in Studie GS1490 bei elf (3,4%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 12 (3,7%) Patienten im DTG+FTC/TAF-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,93 [0,42; 2,08], p=0,8615).

Infektion der oberen Atemwege (PT)

Tabelle 4-64: Ergebnisse zu Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	20 (6,4)	315	34 (10,8)	0,56 [0,32; 1,00], 0,0501 0,59 [0,35; 1,00], 0,0510 -0,04 [-0,09; 0,00], 0,0469
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	15 (4,7)	325	23 (7,1)	0,65 [0,33; 1,26], 0,2005 0,66 [0,35; 1,25], 0,2013 -0,02 [-0,06; 0,01], 0,1963
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Infektion der oberen Atemwege (PT) trat in Studie GS1489 bei 20 (6,4%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 34 (10,8%) Patienten im ABC/DTG/3TC-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,59 [0,35; 1,00], p=0,0510).

Studie GS1490

In Studie GS1490 trat Infektion der oberen Atemwege (PT) bei 15 (4,7%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 23 (7,1%) DTG+FTC/TAF-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,66 [0,35; 1,25], p=0,2013).

Nasopharyngitis (PT)

Tabelle 4-65: Ergebnisse zu Nasopharyngitis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	23 (7,3)	315	29 (9,2)	0,78 [0,44; 1,38], 0,3925 0,80 [0,47; 1,34], 0,3929 -0,02 [-0,06; 0,02], 0,3912
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	22 (6,9)	325	31 (9,5)	0,70 [0,40; 1,24], 0,2200 0,72 [0,43; 1,22], 0,2208 -0,03 [-0,07; 0,02], 0,2171
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Nasopharyngitis (PT) trat in Studie GS1489 bei 23 (7,3%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 29 (9,2%) Patienten im ABC/DTG/3TC-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,80 [0,47; 1,34], p=0,3929).

Studie GS1490

In Studie GS1490 trat Nasopharyngitis (PT) bei 22 (6,9%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 31 (9,5%) DTG+FTC/TAF-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,72 [0,43; 1,22], p=0,2208).

Gonorrhoe (PT)

Tabelle 4-66: Ergebnisse zu Gonorrhoe (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	10 (3,2)	315	9 (2,9)	1,12 [0,45; 2,79], 0,8104 1,11 [0,46; 2,71], 0,8104 0,00 [-0,02; 0,03], 0,8103
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	8 (2,5)	325	12 (3,7)	0,67 [0,27; 1,66], 0,3853 0,68 [0,28; 1,63], 0,3857 -0,01 [-0,04; 0,01], 0,3815
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Gonorrhoe (PT) trat in Studie GS1489 bei zehn (3,2%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei neun (2,9%) Patienten im ABC/DTG/3TC-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,11 [0,46; 2,71], p=0,8104).

Studie GS1490

In Studie GS1490 trat Gonorrhoe (PT) bei acht (2,5%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 12 (3,7%) DTG+FTC/TAF-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,68 [0,28; 1,63], p=0,3857).

Sinusitis (PT)

Tabelle 4-67: Ergebnisse zu Sinusitis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	7 (2,2)	315	12 (3,8)	0,58 [0,22; 1,48], 0,2525 0,59 [0,23; 1,47], 0,2531 -0,02 [-0,04; 0,01], 0,2463
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

In Studie GS1489 trat Sinusitis (PT) bei sieben (2,2%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 12 (3,8%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,59 [0,23; 1,47], p=0,2531).

Gastroenteritis (PT)

Tabelle 4-68: Ergebnisse zu Gastroenteritis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	9 (2,9)	315	13 (4,1)	0,69 [0,29; 1,63], 0,3920 0,69 [0,30; 1,60], 0,3924 -0,01 [-0,04; 0,02], 0,3891
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

In Studie GS1490 trat Gastroenteritis (PT) bei neun (2,9%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 13 (4,1%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Es

besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,69 [0,30; 1,60], p=0,3924).

Analchlamydieninfektion (PT)

Tabelle 4-69: Ergebnisse zu Analchlamydieninfektion (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	10 (3,1)	325	9 (2,8)	1,13 [0,45; 2,83], 0,7895 1,13 [0,46; 2,74], 0,7895 0,00 [-0,02; 0,03], 0,7894
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1490

In Studie GS1490 trat Analchlamydieninfektion (PT) bei zehn (3,1%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei neun (2,8%) DTG+FTC/TAF-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,13 [0,46; 2,74], p=0,7895).

Chlamydieninfektion (PT)

Tabelle 4-70: Ergebnisse zu Chlamydieninfektion (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	2 (0,6)	325	13 (4,0)	POR: 0,23 [0,08; 0,63], 0,0045 0,15 [0,03; 0,67], 0,0133 0,16 [0,04; 0,69], 0,0140 -0,03 [-0,06; -0,01], 0,0040
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1490

In Studie GS1490 trat Chlamydieninfektion (PT) bei zwei (0,6%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 13 (4,0%) DTG+FTC/TAF-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,23 [0,08; 0,63], p=0,0045).

Grippe (PT)

Tabelle 4-71: Ergebnisse zu Grippe (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	17 (5,3)	325	10 (3,1)	1,77 [0,80; 3,92], 0,1613 1,73 [0,80; 3,71], 0,1620 0,02 [-0,01; 0,05], 0,1565
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1490

In Studie GS1490 trat Grippe (PT) bei 17 (5,3%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zehn (3,1%) DTG+FTC/TAF-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,73 [0,80; 3,71], p=0,1620).

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Tabelle 4-72: Ergebnisse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	61 (19,4)	315	76 (24,1)	0,76 [0,52; 1,11], 0,1539 0,81 [0,60; 1,09], 0,1548 -0,05 [-0,11; 0,02], 0,1526
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	64 (20,0)	325	65 (20,0)	1,00 [0,68; 1,47], 1,0000 1,00 [0,73; 1,36], 1,0000 0,00 [-0,06; 0,06], 1,0000
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Erkrankungen des Nervensystems (SOC) traten in Studie GS1489 bis Woche 48 bei 61 (19,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 76 (24,1%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%]-KI: 0,81 [0,60; 1,09], p=0,1548).

Studie GS1490

In Studie GS1490 traten bei 64 (20,0%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Erkrankungen des Nervensystems (SOC) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 65 (20,0%) DTG+FTC/TAF-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,00 [0,73; 1,36], p=1,0000).

Kopfschmerz (PT)

Tabelle 4-73: Ergebnisse zu Kopfschmerz (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	36 (11,5)	315	43 (13,7)	0,82 [0,51; 1,31], 0,4087 0,84 [0,56; 1,27], 0,4090 -0,02 [-0,07; 0,03], 0,4079
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	40 (12,5)	325	40 (12,3)	1,02 [0,64; 1,63], 0,9409 1,02 [0,67; 1,53], 0,9409 0,00 [-0,05; 0,05], 0,9409
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Kopfschmerz (PT) trat in Studie GS1489 bei 36 (11,5%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 43 (13,7%) Patienten im ABC/DTG/3TC-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,84 [0,56; 1,27], p=0,4090).

Studie GS1490

In Studie GS1490 trat Kopfschmerz (PT) bei 40 (12,5%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 40 (12,3%) DTG+FTC/TAF-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,02 [0,67; 1,53], p=0,9409).

Schwindel (PT)

Tabelle 4-74: Ergebnisse zu Schwindel (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	8 (2,5)	315	14 (4,4)	0,56 [0,23; 1,36], 0,2011 0,57 [0,24; 1,35], 0,2018 -0,02 [-0,05; 0,01], 0,1947
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	11 (3,4)	325	12 (3,7)	0,93 [0,40; 2,14], 0,8615 0,93 [0,42; 2,08], 0,8615 0,00 [-0,03; 0,03], 0,8614
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Schwindel (PT) trat in Studie GS1489 bei acht (2,5%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 14 (4,4%) Patienten im ABC/DTG/3TC-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,57 [0,24; 1,35], p=0,2018).

Studie GS1490

In Studie GS1490 trat Schwindel (PT) bei elf (3,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 12 (3,7%) DTG+FTC/TAF-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,93 [0,42; 2,08], p=0,8615).

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-75: Ergebnisse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	69 (22,0)	315	66 (21,0)	1,06 [0,73; 1,55], 0,7549 1,05 [0,78; 1,41], 0,7549 0,01 [-0,05; 0,07], 0,7549
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	44 (13,8)	325	49 (15,1)	0,90 [0,58; 1,39], 0,6316 0,91 [0,63; 1,33], 0,6317 -0,01 [-0,07; 0,04], 0,6313
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

In Studie GS1489 traten Psychiatrische Erkrankungen (SOC) bei 69 (22,0%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 66 (21,0%) Patienten unter Behandlung mit ABC/DTG/3TC auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,05 [0,78; 1,41], p=0,7549).

Studie GS1490

Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten in Studie GS1490 bei 44 (13,8%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. 49 (15,1%) DTG+FTC/TAF-Patienten wiesen mindestens ein Ereignis dieser Art auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,63; 1,33], p=0,6317).

Schlaflosigkeit (PT)

Tabelle 4-76: Ergebnisse zu Schlaflosigkeit (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	14 (4,5)	315	20 (6,3)	0,69 [0,34; 1,39], 0,2968 0,70 [0,36; 1,37], 0,2974 -0,02 [-0,05; 0,02], 0,2939
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	16 (5,0)	325	14 (4,3)	1,17 [0,56; 2,44], 0,6766 1,16 [0,58; 2,34], 0,6767 0,01 [-0,03; 0,04], 0,6765
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Schlaflosigkeit (PT) trat in Studie GS1489 bei 14 (4,5%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 20 (6,3%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,70 [0,36; 1,37], p=0,2974).

Studie GS1490

In Studie GS1490 trat Schlaflosigkeit (PT) bei 16 (5,0%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 14 (4,3%) Patienten unter Behandlung mit DTG+FTC/TAF auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,16 [0,58; 2,34], p=0,6767).

Angst (PT)

Tabelle 4-77: Ergebnisse zu Angst (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	14 (4,5)	315	11 (3,5)	1,29 [0,58; 2,89], 0,5360 1,28 [0,59; 2,77], 0,5361 0,01 [-0,02; 0,04], 0,5349
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	2 (0,6)	325	15 (4,6)	POR: 0,21 [0,08; 0,55], 0,0016 0,13 [0,03; 0,57], 0,0070 0,14 [0,03; 0,59], 0,0076 -0,04 [-0,06; -0,02], 0,0013
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Angst (PT) trat in Studie GS1489 bei 14 (4,5%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei elf (3,5%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,28 [0,59; 2,77], p=0,5361).

Studie GS1490

In Studie GS1490 trat Angst (PT) bei zwei (0,6%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 15 (4,6%) Patienten unter Behandlung mit DTG+FTC/TAF auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,21 [0,08; 0,55], p=0,0016).

Depression (PT)

Tabelle 4-78: Ergebnisse zu Depression (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	12 (3,8)	315	11 (3,5)	1,10 [0,48; 2,53], 0,8258 1,09 [0,49; 2,44], 0,8258 0,00 [-0,03; 0,03], 0,8257
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	11 (3,4)	325	10 (3,1)	1,12 [0,47; 2,68], 0,7965 1,12 [0,48; 2,59], 0,7965 0,00 [-0,02; 0,03], 0,7965
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Depression (PT) trat in Studie GS1489 bei 12 (3,8%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei elf (3,5%) ABC/DTG/3TC-Patienten Depression (PT) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,09 [0,49; 2,44], p=0,8258).

Studie GS1490

In Studie GS1490 trat Depression (PT) bei elf (3,4%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zehn (3,1%) Patienten unter Behandlung mit DTG+FTC/TAF auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,12 [0,48; 2,59], p=0,7965).

Abnorme Träume (PT)

Tabelle 4-79: Ergebnisse zu Abnorme Träume (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	10 (3,2)	315	10 (3,2)	1,00 [0,41; 2,45], 0,9942 1,00 [0,42; 2,38], 0,9942 0,00 [-0,03; 0,03], 0,9942
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Bei zehn (3,2%) BIC/FTC/TAF-Patienten in Studie GS1489 traten Abnorme Träume (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zehn (3,2%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,00 [0,42; 2,38], p=0,9942).

Schlafstörung (PT)

Tabelle 4-80: Ergebnisse zu Schlafstörung (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	3 (1,0)	315	10 (3,2)	0,29 [0,08; 1,08], 0,0651 0,30 [0,08; 1,08], 0,0661 -0,02 [-0,04; 0,00], 0,0496
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Bei drei (1,0%) BIC/FTC/TAF-Patienten in Studie GS1489 trat Schlafstörung (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zehn (3,2%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Der

Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,30 [0,08; 1,08], p=0,0661).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Tabelle 4-81: Ergebnisse zu Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	55 (17,5)	315	48 (15,2)	1,18 [0,77; 1,80], 0,4405 1,15 [0,81; 1,64], 0,4408 0,02 [-0,04; 0,08], 0,4400
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	51 (15,9)	325	49 (15,1)	1,07 [0,70; 1,64], 0,7627 1,06 [0,74; 1,52], 0,7628 0,01 [-0,05; 0,06], 0,7627
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

In Studie GS1489 traten Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) bei 55 (17,5%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 48 (15,2%) Patienten unter Behandlung mit ABC/DTG/3TC auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,15 [0,81; 1,64], p=0,4408).

Studie GS1490

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) traten in Studie GS1490 bei 51 (15,9%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. 49 (15,1%) DTG+FTC/TAF-Patienten wiesen mindestens ein Ereignis dieser Art auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,06 [0,74; 1,52], p=0,7628).

Husten (PT)

Tabelle 4-82: Ergebnisse zu Husten (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	20 (6,4)	315	8 (2,5)	2,61 [1,13; 6,02], 0,0244 2,51 [1,12; 5,61], 0,0252 0,04 [0,01; 0,07], 0,0194
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	11 (3,4)	325	16 (4,9)	0,69 [0,31; 1,51], 0,3487 0,70 [0,33; 1,48], 0,3492 -0,01 [-0,05; 0,02], 0,3453
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Bei 20 (6,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten in Studie GS1489 trat Husten (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei acht (2,5%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 2,51 [1,12; 5,61], p=0,0252).

Studie GS1490

In Studie GS1490 trat Husten (PT) bei elf (3,4%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 16 (4,9%) Patienten unter Behandlung mit DTG+FTC/TAF auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,70 [0,33; 1,48], p=0,3492).

Oropharyngeale Schmerzen (PT)

Tabelle 4-83: Ergebnisse zu Oropharyngeale Schmerzen (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	12 (3,8)	315	12 (3,8)	1,00 [0,44; 2,27], 0,9937 1,00 [0,46; 2,20], 0,9937 0,00 [-0,03; 0,03], 0,9937
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	11 (3,4)	325	4 (1,2)	2,86 [0,90; 9,07], 0,0749 2,79 [0,90; 8,68], 0,0758 0,02 [0,00; 0,05], 0,0632
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Bei 12 (3,8%) BIC/FTC/TAF-Patienten in Studie GS1489 traten Oropharyngeale Schmerzen (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat auch bei 12 (3,8%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,00 [0,46; 2,20], p=0,9937).

Studie GS1490

In Studie GS1490 trat Schlaflosigkeit (PT) bei 16 (5,0%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 14 (4,3%) Patienten unter Behandlung mit DTG+FTC/TAF auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,79 [0,90; 8,68], p=0,0758).

Sinus-Sekretstauung (PT)

Tabelle 4-84: Ergebnisse zu Sinus-Sekretstauung (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	6 (1,9)	315	10 (3,2)	0,59 [0,21; 1,66], 0,3192 0,60 [0,22; 1,64], 0,3197 -0,01 [-0,04; 0,01], 0,3136
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Bei sechs (1,9%) BIC/FTC/TAF-Patienten in Studie GS1489 trat Sinus-Sekretstauung (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zehn (3,2%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,60 [0,22; 1,64], p=0,3197).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Tabelle 4-85: Ergebnisse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	61 (19,4)	315	64 (20,3)	0,95 [0,64; 1,40], 0,7796 0,96 [0,70; 1,31], 0,7796 -0,01 [-0,07; 0,05], 0,7795
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	64 (20,0)	325	58 (17,8)	1,15 [0,78; 1,71], 0,4851 1,12 [0,81; 1,54], 0,4853 0,02 [-0,04; 0,08], 0,4849
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) traten bis Woche 48 in Studie GS1489 bei 61 (19,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 64 (20,3%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,96 [0,70; 1,31], p=0,7796).

Studie GS1490

Bis Woche 48 traten in Studie GS1490 bei 64 (20%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 58 (17,8%) Patienten des DTG+FTC/TAF-Arms auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,12 [0,81; 1,54], p=0,4853).

Hautausschlag (PT)

Tabelle 4-86: Ergebnisse zu Hautausschlag (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	12 (3,8)	315	15 (4,8)	0,79 [0,37; 1,73], 0,5615 0,80 [0,38; 1,69], 0,5617 -0,01 [-0,04; 0,02], 0,5606
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	5 (1,6)	325	15 (4,6)	0,33 [0,12; 0,91], 0,0329 0,34 [0,12; 0,92], 0,0338 -0,03 [-0,06; 0,00], 0,0242
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

In Studie GS1489 trat bis Woche 48 bei 12 (3,8%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Hautausschlag (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 15 (4,8%) Patienten unter Behandlung mit ABC/DTG/3TC auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,80 [0,38; 1,69], p=0,5617).

Studie GS1490

In Studie GS1490 trat bis Woche 48 bei fünf (1,6%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Hautausschlag (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 15 (4,6%) Patienten unter Behandlung mit DTG+FTC/TAF auf. Der Unterschied zwischen den

Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,34 [0,12; 0,92], p=0,0338).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Tabelle 4-87: Ergebnisse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	110 (35,0)	315	150 (47,6)	0,59 [0,43; 0,82], 0,0014 0,74 [0,61; 0,89], 0,0015 -0,13 [-0,20; -0,05], 0,0012
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	107 (33,4)	325	129 (39,7)	0,76 [0,55; 1,05], 0,0995 0,84 [0,69; 1,03], 0,1004 -0,06 [-0,14; 0,01], 0,0984
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) traten bis Woche 48 in Studie GS1489 bei 110 (35,0%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 150 (47,6%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,74 [0,61; 0,89], p=0,0015).

Studie GS1490

Bis Woche 48 traten in Studie GS1490 bei 107 (33,4%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 129 (39,7%) Patienten des DTG+FTC/TAF- auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,84 [0,69; 1,03], p=0,1004).

Diarrhoe (PT)

Tabelle 4-88: Ergebnisse zu Diarrhoe (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	40 (12,7)	315	41 (13,0)	0,98 [0,61; 1,56], 0,9174 0,98 [0,65; 1,47], 0,9174 0,00 [-0,06; 0,05], 0,9174
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	37 (11,6)	325	39 (12,0)	0,96 [0,59; 1,55], 0,8632 0,96 [0,63; 1,47], 0,8632 0,00 [-0,05; 0,05], 0,8632
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

In Studie GS1489 trat bei 40 (12,7%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Diarrhoe (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 41 (13,0%) Patienten unter Behandlung mit ABC/DTG/3TC auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,98 [0,65; 1,47], p=0,9174).

Studie GS1490

Diarrhoe (PT) trat bis Woche 48 in Studie GS1490 bei 37 (11,6%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art wiesen 39 (12,0%) Patienten im DTG+FTC/TAF-Arm auf. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,63; 1,47], p=0,8632).

Übelkeit (PT)

Tabelle 4-89: Ergebnisse zu Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	32 (10,2)	315	72 (22,9)	0,38 [0,24; 0,60], <0,0001 0,45 [0,30; 0,66], <0,0001 -0,13 [-0,18; -0,07], <0,0001
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	25 (7,8)	325	29 (8,9)	0,86 [0,49; 1,51], 0,6109 0,88 [0,52; 1,46], 0,6110 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,6104
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Übelkeit (PT) trat in Studie GS1489 innerhalb der ersten 48 Wochen bei 32 (10,2%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 72 (22,9%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,45 [0,30; 0,66], p<0,0001).

Studie GS1490

In Studie GS1490 trat bis Woche 48 bei 25 (7,8%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms Übelkeit (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 29 (8,9%) Patienten des DTG+FTC/TAF-Arms auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,88 [0,52; 1,46], p=0,6110).

Abdominalschmerz (PT)

Tabelle 4-90: Ergebnisse zu Abdominalschmerz (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	9 (2,9)	315	16 (5,1)	0,55 [0,24; 1,27], 0,1609 0,56 [0,25; 1,26], 0,1618 -0,02 [-0,05; 0,01], 0,1546
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	12 (3,8)	325	6 (1,8)	2,07 [0,77; 5,59], 0,1504 2,03 [0,77; 5,35], 0,1512 0,02 [-0,01; 0,04], 0,1425
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

In Studie GS1489 trat bis Woche 48 bei neun (2,9%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Abdominalschmerz (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 16 (5,1%) Patienten unter Behandlung mit ABC/DTG/3TC auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,56 [0,25; 1,26], p=0,1618).

Studie GS1490

In Studie GS1490 trat bis Woche 48 bei 12 (3,8%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Abdominalschmerz (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei sechs (1,8%) Patienten unter Behandlung mit DTG+FTC/TAF auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,03 [0,77; 5,35], p=0,1512).

Erbrechen (PT)

Tabelle 4-91: Ergebnisse zu Erbrechen (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	12 (3,8)	315	17 (5,4)	0,70 [0,33; 1,48], 0,3485 0,71 [0,34; 1,46], 0,3490 -0,02 [-0,05; 0,02], 0,3458
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	14 (4,4)	325	10 (3,1)	1,44 [0,63; 3,29], 0,3862 1,42 [0,64; 3,15], 0,3865 0,01 [-0,02; 0,04], 0,3842
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Bei 12 (3,8%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms trat in Studie GS1489 bis Woche 48 Erbrechen (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 17 (5,4%) Patienten des ABC/DTG/3TC-Arms auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,71 [0,34; 1,46], p=0,3490).

Studie GS1490

Bei 14 (4,4%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms trat in Studie GS1490 bis Woche 48 Erbrechen (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zehn (3,1%) Patienten des DTG+FTC/TAF-Arms auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,42 [0,64; 3,15], p=0,3865).

Dyspepsie (PT)

Tabelle 4-92: Ergebnisse zu Dyspepsie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	10 (3,1)	325	8 (2,5)	1,28 [0,50; 3,28], 0,6098 1,27 [0,51; 3,18], 0,6099 0,01 [-0,02; 0,03], 0,6093
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1490

Bei zehn (3,1%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms trat in Studie GS1490 bis Woche 48 Dyspepsie (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei acht (2,5%) Patienten des DTG+FTC/TAF-Arms auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,27 [0,51; 3,18], p=0,6099).

Oberbauchschmerzen (PT)

Tabelle 4-93: Ergebnisse zu Oberbauchschmerzen (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	12 (3,8)	325	6 (1,8)	2,07 [0,77; 5,59], 0,1504 2,03 [0,77; 5,35], 0,1512 0,02 [-0,01; 0,04], 0,1425
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1490

Bei 12 (3,8%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms traten in Studie GS1490 bis Woche 48 Oberbauchschmerzen (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei sechs (1,8%)

Patienten des DTG+FTC/TAF-Arms auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,03 [0,77; 5,35], p=0,1512).

Flatulenz (PT)

Tabelle 4-94: Ergebnisse zu Flatulenz (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	8 (2,5)	325	11 (3,4)	0,73 [0,29; 1,84], 0,5081 0,74 [0,30; 1,81], 0,5083 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,5058
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1490

Bei acht (2,5%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms trat in Studie GS1490 bis Woche 48 Flatulenz (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei elf (3,4%) Patienten des DTG+FTC/TAF-Arms auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,74 [0,30; 1,81], p=0,5083).

Obstipation (PT)

Tabelle 4-95: Ergebnisse zu Obstipation (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	8 (2,5)	325	10 (3,1)	0,81 [0,31; 2,07], 0,6570 0,81 [0,32; 2,03], 0,6571 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,6562
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1490

Bei acht (2,5%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms trat in Studie GS1490 bis Woche 48 Obstipation (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zehn (3,1%) Patienten des DTG+FTC/TAF-Arms auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,81 [0,32; 2,03], p=0,6571).

Hämorrhoiden (PT)

Tabelle 4-96: Ergebnisse zu Hämorrhoiden (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	6 (1,9)	325	12 (3,7)	0,50 [0,18; 1,34], 0,1691 0,51 [0,19; 1,34], 0,1699 -0,02 [-0,04; 0,01], 0,1595
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1490

Bei sechs (1,9%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms traten in Studie GS1490 bis Woche 48 Hämorrhoiden (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 12 (3,7%) Patienten des DTG+FTC/TAF-Arms auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,51 [0,19; 1,34], p=0,1699).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Tabelle 4-97: Ergebnisse zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	58 (18,5)	315	56 (17,8)	1,05 [0,70; 1,57], 0,8214 1,04 [0,75; 1,45], 0,8214 0,01 [-0,05; 0,07], 0,8214
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	71 (22,2)	325	56 (17,2)	1,37 [0,93; 2,02], 0,1143 1,29 [0,94; 1,76], 0,1150 0,05 [-0,01; 0,11], 0,1130
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) traten in Studie GS1489 in den ersten 48 Wochen bei 58 (18,5%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 56 (17,8%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,04 [0,75; 1,45], p=0,8214).

Studie GS1490

In Studie GS1490 wiesen 71 (22,2%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat 56 (17,2%) Patienten unter Behandlung mit DTG+FTC/TAF auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,29 [0,94; 1,76], p=0,1150).

Arthralgie (PT)

Tabelle 4-98: Ergebnisse zu Arthralgie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	11 (3,5)	315	19 (6,0)	0,57 [0,26; 1,21], 0,1414 0,58 [0,28; 1,20], 0,1424 -0,03 [-0,06; 0,01], 0,1360
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	16 (5,0)	325	9 (2,8)	1,85 [0,80; 4,25], 0,1479 1,81 [0,81; 4,03], 0,1487 0,02 [-0,01; 0,05], 0,1424
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Arthralgie (PT) trat in Studie GS1489 in den ersten 48 Wochen bei elf (3,5%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 19 (6,0%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,58 [0,28; 1,20], p=0,1424).

Studie GS1490

In Studie GS1490 wiesen 16 (5,0%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Arthralgie (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat neun (2,8%) Patienten unter Behandlung mit DTG+FTC/TAF auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,81 [0,81; 4,03], p=0,1487).

Rückenschmerzen (PT)

Tabelle 4-99: Ergebnisse zu Rückenschmerzen (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	14 (4,5)	315	15 (4,8)	0,93 [0,44; 1,97], 0,8561 0,94 [0,46; 1,91], 0,8561 0,00 [-0,04; 0,03], 0,8561
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	11 (3,4)	325	20 (6,2)	0,54 [0,26; 1,15], 0,1116 0,56 [0,27; 1,15], 0,1126 -0,03 [-0,06; 0,01], 0,1054
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Rückenschmerzen (PT) traten in Studie GS1489 in den ersten 48 Wochen bei 14 (4,5%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 15 (4,8%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,94 [0,46; 1,91], p=0,8561).

Studie GS1490

In Studie GS1490 wiesen elf (3,4%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Rückenschmerzen (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 20 (6,2%) Patienten unter Behandlung mit DTG+FTC/TAF auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,56 [0,27; 1,15], p=0,1126).

Vaskuläre Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-100: Ergebnisse zu Vaskuläre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	14 (4,5)	315	11 (3,5)	1,29 [0,58; 2,89], 0,5360 1,28 [0,59; 2,77], 0,5361 0,01 [-0,02; 0,04], 0,5349
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	15 (4,7)	325	12 (3,7)	1,28 [0,59; 2,79], 0,5290 1,27 [0,60; 2,67], 0,5291 0,01 [-0,02; 0,04], 0,5283
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Vaskuläre Erkrankungen (SOC) traten in Studie GS1489 in den ersten 48 Wochen bei 14 (4,5%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei elf (3,5%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,28 [0,59; 2,77], p=0,5361).

Studie GS1490

In Studie GS1490 wiesen 15 (4,7%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Vaskuläre Erkrankungen (SOC) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 12 (3,7%) Patienten unter Behandlung mit DTG+FTC/TAF auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,27 [0,60; 2,67], p=0,5291).

Hypertonie (PT)

Tabelle 4-101: Ergebnisse zu Hypertonie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	11 (3,5)	315	5 (1,6)	2,25 [0,77; 6,55], 0,1369 2,21 [0,78; 6,28], 0,1378 0,02 [-0,01; 0,04], 0,1266
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	8 (2,5)	325	10 (3,1)	0,81 [0,31; 2,07], 0,6570 0,81 [0,32; 2,03], 0,6571 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,6562
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Hypertonie (PT) trat in Studie GS1489 in den ersten 48 Wochen bei elf (3,5%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei fünf (1,6%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,21 [0,78; 6,28], p=0,1378).

Studie GS1490

In Studie GS1490 wiesen acht (2,5%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Hypertonie (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zehn (3,1%) Patienten unter Behandlung mit DTG+FTC/TAF auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,81 [0,32; 2,03], p=0,6571).

Erkrankungen des Immunsystems (SOC)

Tabelle 4-102: Ergebnisse zu Erkrankungen des Immunsystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	6 (1,9)	315	12 (3,8)	0,49 [0,18; 1,33], 0,1613 0,50 [0,19; 1,32], 0,1622 -0,02 [-0,04; 0,01], 0,1524
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Erkrankungen des Immunsystems (SOC) traten in Studie GS1489 in den ersten 48 Wochen bei sechs (1,9%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 12 (3,8%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,50 [0,19; 1,32], p=0,1622).

Saisonale Allergien (PT)

Tabelle 4-103: Ergebnisse zu Saisonale Allergien (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	2 (0,6)	315	11 (3,5)	POR: 0,24 [0,08; 0,73], 0,0119 0,18 [0,04; 0,81], 0,0251 0,18 [0,04; 0,82], 0,0260 -0,03 [-0,05; -0,01], 0,0113
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Saisonale Allergien (PT) traten in Studie GS1489 in den ersten 48 Wochen bei zwei (0,6%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei elf (3,5%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,24 [0,08; 0,73], p=0,0119).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)

Tabelle 4-104: Ergebnisse zu Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	24 (7,5)	325	21 (6,5)	1,17 [0,64; 2,15], 0,6050 1,16 [0,66; 2,04], 0,6051 0,01 [-0,03; 0,05], 0,6048
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1490

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) traten in Studie GS1490 in den ersten 48 Wochen bei 24 (7,5%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 21 (6,5%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,16 [0,66; 2,04], p=0,6051).

Lymphadenopathie (PT)

Tabelle 4-105: Ergebnisse zu Lymphadenopathie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	17 (5,3)	325	18 (5,5)	0,96 [0,48; 1,89], 0,8992 0,96 [0,50; 1,83], 0,8992 0,00 [-0,04; 0,03], 0,8992
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1490

Lymphadenopathie (PT) trat in Studie GS1490 in den ersten 48 Wochen bei 17 (5,3%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 18 (5,5%) ABC/DTG/3TC-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,50; 1,83], p=0,8992).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen) (SOC)

Tabelle 4-106: Ergebnisse zu Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	25 (7,8)	325	16 (4,9)	1,64 [0,86; 3,13], 0,1359 1,59 [0,86; 2,92], 0,1367 0,03 [-0,01; 0,07], 0,1326
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1490

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen) (SOC) traten in Studie GS1490 in den ersten 48 Wochen bei 25 (7,8%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf.

Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 16 (4,9%) DTG+FTC/TAF-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,59 [0,86; 2,92], p=0,1367).

Anogenitale Warzen (PT)

Tabelle 4-107: Ergebnisse zu Anogenitale Warzen (PT) aus RCT mit dem zbAM (StudieGS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	12 (3,8)	325	5 (1,5)	2,49 [0,87; 7,16], 0,0896 2,44 [0,87; 6,84], 0,0906 0,02 [0,00; 0,05], 0,0798
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1490

Anogenitale Warzen (PT) traten in Studie GS1490 in den ersten 48 Wochen bei 12 (3,8%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei fünf (1,5%) DTG+FTC/TAF-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,44 [0,87; 6,84], p=0,0906).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm

Es traten in keiner der beiden Studien SUE bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.

Ergänzend dargestellt: AIDS-definierende Ereignisse¹⁷ (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Tabelle 4-108: Ergebnisse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1489 und GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		zVT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
zVT=ABC/DTG/3TC					
GS1489	314	1 (0,3)	315	0	POR: 7,41 [0,15; 373,57], 0,3165 3,02 [0,12; 74,40], 0,4991 3,01 [0,12; 73,60], 0,4994 0,00 [-0,01; 0,01], 0,4769
zVT=DTG+FTC/TAF					
GS1490	320	2 (0,6)	325	3 (0,9)	POR: 0,68 [0,12; 3,94], 0,6663 0,68 [0,11; 4,07], 0,6680 0,68 [0,11; 4,03], 0,6681 0,00 [-0,02; 0,01], 0,6655
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Studie GS1489

Es traten bei einem Patienten (0,3%) der 314 Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) und bei keinem Patienten im ABC/DTG/3TC-Arm auf. Somit besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 7,41 [0,15; 373,57], p=0,3165). Entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Kriterien wurde ein Patient mit Kryptokokken-Meningitis und Erkrankungsbeginn zu Tag 13 im BIC/FTC/TAF-Arm aus der Bewertung ausgeschlossen. Der Unterschied zwischen den beiden Armen ist im Übrigen auch unter Einschluss des ausgeschlossenen Patienten nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 7,44 [0,46; 119,15], p=0,1563).

Studie GS1490

Es traten bei zwei Patienten (0,6%) unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF und bei drei Patienten (0,9%) unter Behandlung mit ABC/DTG/3TC AIDS-definierende Ereignisse (CDC

¹⁷ In den klinischen Studienberichten bezeichnet als „Opportunistic Illness indicative of Stage 3 HIV“ oder „Stage 3 Opportunistic Illnesses“.

Klasse C) auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (POR [95%-KI]: 0,68 [0,12; 3,94], $p=0,6663$). Entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Kriterien wurden zwei Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm und zwei Patienten im FTC/TAF+DTG-Arm aus der Bewertung ausgeschlossen: Dies betraf unter BIC/FTC/TAF einen Patienten mit einem Lymphom im Zentralnervensystem und Erkrankungsbeginn zu Tag 40 und einen Patienten mit Kaposi-Sarkom und Erkrankungsbeginn zu Tag 43. Unter FTC/TAF+DTG wurden zwei Patient mit Kaposi-Sarkom und Erkrankungsbeginn zu Tag 1, respektive Tag 21 aus der Bewertung ausgeschlossen. Der Unterschied zwischen den beiden Armen ist im Übrigen auch unter Einschluss der ausgeschlossenen Patienten nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 0,81 [0,22; 3,02], $p=0,7550$).

Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Mortalität

Tabelle 4-109: Ergebnisse zu Mortalität aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	2 (0,7)	281	0	POR: 7,39 [0,46; 118,43], 0,1577 5,02 [0,24; 104,99], 0,2985 4,98 [0,24; 103,31], 0,2992 0,01 [0,00; 0,02], 0,2450
GS1878	290	1 (0,3)	287	1 (0,3)	POR: 0,99 [0,06; 15,86], 0,9941 0,99 [0,06; 15,90], 0,9941 0,99 [0,06; 15,75], 0,9941 0,00 [-0,01; 0,01], 0,9941
GS1961	234	0	236	1 (0,4)	POR: 0,14 [0,00; 6,88], 0,3194 0,33 [0,01; 8,26], 0,5034 0,34 [0,01; 8,21], 0,5037 0,00 [-0,02; 0,01], 0,4774

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

In Studie GS1844 verstarben zwei (0,7%) BIC/FTC/TAF-Patienten und kein SBR-Patient während der ersten 48 Wochen der Behandlung. Die Todesfälle wurden vom Prüfarzt als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Es besteht kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 7,39 [0,46; 118,43], p=0,1577).

Studie GS1878

In Studie GS1878 verstarb ein (0,3%) Patient unter einer Behandlung mit BIC/FTC/TAF sowie ein (0,3%) Patient unter einer Behandlung mit SBR in den ersten 48 Wochen. Keiner der Todesfälle wurde vom jeweiligen Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 0,99 [0,06; 15,86], p=0,9941).

Studie GS1961

In Studie GS1961 verstarb kein Patient unter einer Behandlung mit BIC/FTC/TAF und ein (0,4%) Patient unter einer Behandlung mit SBR in den ersten 48 Wochen. Keiner der Todesfälle wurde vom jeweiligen Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 0,14 [0,00; 6,88], p=0,3194).

Ergänzend dargestellt: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-110: Ergebnisse zu Gesamtrate UE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	225 (79,8)	281	225 (80,1)	0,98 [0,65; 1,48], 0,9330 1,00 [0,92; 1,08], 0,9330 0,00 [-0,07; 0,06], 0,9330
GS1878	290	233 (80,3)	287	226 (78,7)	1,10 [0,74; 1,65], 0,6340 1,02 [0,94; 1,11], 0,6341 0,02 [-0,05; 0,08], 0,6339
GS1961	234	154 (65,8)	236	159 (67,4)	0,93 [0,64; 1,37], 0,7198 0,98 [0,86; 1,11], 0,7199 -0,02 [-0,10; 0,07], 0,7198

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
 BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis,
 OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie,
 TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

UE traten in Studie GS1844 bis Woche 48 bei 225 (79,8%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms auf. Mindestens ein UE wiesen 225 (80,1%) Patienten unter Behandlung mit SBR auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,00 [0,92; 1,08], p=0,9330).

Studie GS1878

In Studie GS1878 wiesen 233 (80,3%) der BIC/FTC/TAF-Patienten ein UE auf. Bei 226 (78,7%) Patienten unter Behandlung mit SBR trat bis Woche 48 mindestens ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,02 [0,94; 1,11], p=0,6341).

Studie GS1961

In Studie GS1961 wiesen 154 (65,8%) der BIC/FTC/TAF-Patienten ein UE auf. Bei 159 (67,4%) Patienten unter Behandlung mit SBR trat bis Woche 48 mindestens ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,98 [0,86; 1,11], p=0,7199).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-111: Ergebnisse zu SUE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	15 (5,3)	281	22 (7,8)	0,66 [0,34; 1,30], 0,2322 0,68 [0,36; 1,28], 0,2329 -0,03 [-0,07; 0,02], 0,2290
GS1878	290	17 (5,9)	287	20 (7,0)	0,83 [0,43; 1,62], 0,5879 0,84 [0,45; 1,57], 0,5880 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,5875
GS1961	234	7 (3,0)	236	8 (3,4)	0,88 [0,31; 2,46], 0,8061 0,88 [0,33; 2,39], 0,8061 0,00 [-0,04; 0,03], 0,8059

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
 BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis,
 OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie,
 TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

SUE traten in Studie GS1844 bis Woche 48 bei 15 (5,3%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms auf. Mindestens ein SUE wiesen 22 (7,8%) Patienten unter Behandlung mit SBR auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,68 [0,36; 1,28], p=0,2329).

Studie GS1878

In Studie GS1878 wiesen 17 (5,9%) BIC/FTC/TAF-Patienten ein SUE auf. Bei 20 (7,0%) Patienten unter Behandlung mit SBR trat bis Woche 48 mindestens ein SUE auf. Der

Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,84 [0,45; 1,57], p=0,5880).

Studie GS1961

In Studie GS1961 wiesen sieben (3,0%) der BIC/FTC/TAF-Patienten ein SUE auf. Bei acht (3,4%) Patienten unter Behandlung mit SBR trat bis Woche 48 mindestens ein SUE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,88 [0,33; 2,39], p=0,8061).

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Tabelle 4-112: Ergebnisse zu UE Grad 3-4 aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	16 (5,7)	281	10 (3,6)	1,63 [0,73; 3,66], 0,2359 1,59 [0,74; 3,45], 0,2367 0,02 [-0,01; 0,06], 0,2311
GS1878	290	13 (4,5)	287	18 (6,3)	0,70 [0,34; 1,46], 0,3428 0,71 [0,36; 1,43], 0,3432 -0,02 [-0,05; 0,02], 0,3406
GS1961	234	11 (4,7)	236	14 (5,9)	0,78 [0,35; 1,76], 0,5529 0,79 [0,37; 1,71], 0,5531 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,5517

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis,
OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie,
TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Mindestens ein UE Grad 3-4 trat innerhalb der ersten 48 Wochen in Studie GS1844 bei 16 (5,7%) BIC/FTC/TAF-Patienten und bei zehn (3,6%) SBR-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,59 [0,74; 3,45], p=0,2367).

Studie GS1878

In Studie GS1878 wiesen 13 (4,5%) der Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF und 18 (6,3%) der Patienten im SBR-Arm mindestens ein UE Grad 3-4 auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (RR [95%-KI]: 0,71 [0,36; 1,43], p=0,3432).

Studie GS1961

In Studie GS1961 wiesen elf (4,7%) der Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF und 14 (5,9%) der Patienten im SBR-Arm mindestens ein UE Grad 3-4 auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (RR [95%-KI]: 0,79 [0,37; 1,71], p=0,5531).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-113: Ergebnisse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	6 (2,1)	281	2 (0,7)	POR: 2,74 [0,68; 11,06], 0,1562 3,03 [0,61; 15,16], 0,1765 2,99 [0,61; 14,68], 0,1775 0,01 [-0,01; 0,03], 0,1547
GS1878	290	2 (0,7)	287	1 (0,3)	POR: 1,93 [0,20; 18,65], 0,5691 1,99 [0,18; 22,03], 0,5762 1,98 [0,18; 21,71], 0,5763 0,00 [-0,01; 0,02], 0,5680
GS1961	234	0	236	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,01; 0,01], 1,0000

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

In Studie GS1844 brachen bis Woche 48 sechs (2,1%) BIC/FTC/TAF-Patienten und zwei (0,7%) SBR-Patient die Behandlung aufgrund von UE ab. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 2,74 [0,68; 11,06], p=0,1562).

Studie GS1878

Bis Woche 48 brachen zwei (0,7%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF und ein (0,3%) Patient unter Behandlung mit SBR die Behandlung aufgrund von UE ab. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 1,93 [0,20; 18,65], p=0,5691).

Studie GS1961

Kein Patient brach die Therapie aufgrund von UE ab.

Unerwünschte Ereignisse bei $\geq 3\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm in mindestens einer der Studien

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Tabelle 4-114: Ergebnisse zu Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	36 (12,8)	281	26 (9,3)	1,44 [0,84; 2,45], 0,1847 1,38 [0,86; 2,22], 0,1856 0,04 [-0,02; 0,09], 0,1822
GS1878	290	43 (14,8)	287	25 (8,7)	1,82 [1,08; 3,08], 0,0242 1,70 [1,07; 2,71], 0,0250 0,06 [0,01; 0,11], 0,0219
GS1961	234	15 (6,4)	236	11 (4,7)	1,40 [0,63; 3,12], 0,4087 1,38 [0,65; 2,93], 0,4092 0,02 [-0,02; 0,06], 0,4068

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) traten in Studie GS1844 bis Woche 48 bei 36 (12,8%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 26 (9,3%) SBR-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%]-KI: 1,38 [0,86; 2,22], p=0,1856).

Studie GS1878

In Studie GS1878 traten bei 43 (14,8%) der Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 25 (8,7%) der SBR-Patienten auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%]-KI: 1,70 [1,07; 2,71], p=0,0250).

Studie GS1961

In Studie GS1961 traten bei 15 (6,4%) der Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei elf (4,7%) der SBR-Patienten auf. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,38 [0,65; 2,93], 0,4092).

Fatigue (PT)

Tabelle 4-115: Ergebnisse zu Fatigue (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	8 (2,8)	281	13 (4,6)	0,60 [0,25; 1,48], 0,2672 0,61 [0,26; 1,46], 0,2679 -0,02 [-0,05; 0,01], 0,2622
GS1878	290	12 (4,1)	287	6 (2,1)	2,02 [0,75; 5,46], 0,1651 1,98 [0,75; 5,20], 0,1661 0,02 [-0,01; 0,05], 0,1558
GS1961	234	2 (0,9)	236	1 (0,4)	POR: 1,97 [0,20; 19,03], 0,5579 2,03 [0,18; 22,50], 0,5654 2,02 [0,18; 22,09], 0,5656 0,00 [-0,01; 0,02], 0,5579

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Fatigue (PT) trat in Studie GS1844 bis Woche 48 bei acht (2,8%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 13 (4,6%) SBR-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%]-KI: 0,61 [0,26; 1,46], p=0,2679).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat bei 12 (4,1%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Fatigue (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei sechs (2,1%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,98 [0,75; 5,20], p=0,1661).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat bei zwei (0,9%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Fatigue (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei einem (0,4%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (POR [95%-KI]: 1,97 [0,20; 19,03], p=0,5579).

Pyrexie (PT)

Tabelle 4-116: Ergebnisse zu Pyrexie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	9 (3,2)	281	4 (1,4)	2,28 [0,69; 7,50], 0,1738 2,24 [0,70; 7,20], 0,1748 0,02 [-0,01; 0,04], 0,1615
GS1878	290	6 (2,1)	287	4 (1,4)	1,49 [0,42; 5,35], 0,5369 1,48 [0,42; 5,21], 0,5371 0,01 [-0,01; 0,03], 0,5338
GS1961	234	0	236	2 (0,8)	POR: 0,14 [0,01; 2,18], 0,1586 0,20 [0,01; 4,19], 0,2997 0,20 [0,01; 4,18], 0,3006 -0,01 [-0,02; 0,01], 0,2447

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Pyrexie (PT) trat in Studie GS1844 bis Woche 48 bei neun (3,2%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei vier (1,4%) SBR-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%]-KI: 2,24 [0,70; 7,20], p=0,1748).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat bei sechs (2,1%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Pyrexie (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei vier (1,4%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,48 [0,42; 5,21], p=0,5371).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat bei keinem Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Pyrexie (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zwei (0,8%) SBR-Patienten auf. Es

besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (POR [95%-KI]: 0,14 [0,01; 2,18], 0,1586).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-117: Ergebnisse zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	134 (47,5)	281	128 (45,6)	1,08 [0,78; 1,51], 0,6401 1,04 [0,87; 1,25], 0,6401 0,02 [-0,06; 0,10], 0,6400
GS1878	290	134 (46,2)	287	150 (52,3)	0,78 [0,57; 1,09], 0,1458 0,88 [0,75; 1,04], 0,1465 -0,06 [-0,14; 0,02], 0,1448
GS1961	234	107 (45,7)	236	96 (40,7)	1,23 [0,85; 1,77], 0,2695 1,12 [0,91; 1,38], 0,2701 0,05 [-0,04; 0,14], 0,2687

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) traten in Studie GS1844 bis Woche 48 bei 134 (47,5%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 128 (45,6%) SBR-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%]-KI: 1,04 [0,87; 1,25], p=0,6401).

Studie GS1878

In Studie GS1878 traten bei 134 (46,2%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 150 (52,3%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,88 [0,75; 1,04], p=0,1465).

Studie GS1961

In Studie GS1961 traten bei 107 (45,7%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 96 (40,7%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,12 [0,91; 1,38], 0,2701).

Bronchitis (PT)

Tabelle 4-118: Ergebnisse zu Bronchitis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	9 (3,2)	281	11 (3,9)	0,81 [0,33; 1,98], 0,6436 0,82 [0,34; 1,94], 0,6437 -0,01 [-0,04; 0,02], 0,6430
GS1878	290	10 (3,4)	287	7 (2,4)	1,43 [0,54; 3,81], 0,4756 1,41 [0,55; 3,66], 0,4759 0,01 [-0,02; 0,04], 0,4729
GS1961	234	8 (3,4)	236	4 (1,7)	2,05 [0,61; 6,91], 0,2455 2,02 [0,62; 6,61], 0,2464 0,02 [-0,01; 0,05], 0,2361

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis,
OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie,
TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Bronchitis (PT) trat in Studie GS1844 bei neun (3,2%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei elf (3,9%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,82 [0,34; 1,94], p=0,6437).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Bronchitis (PT) bei zehn (3,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei sieben (2,4%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,41 [0,55; 3,66], p=0,4759).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Bronchitis (PT) bei acht (3,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei vier (1,7%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,02 [0,62; 6,61], p=0,2464).

Syphilis (PT)

Tabelle 4-119: Ergebnisse zu Syphilis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	10 (3,5)	281	3 (1,1)	3,41 [0,93; 12,51], 0,0648 3,32 [0,92; 11,94], 0,0660 0,02 [0,00; 0,05], 0,0493
GS1878	290	9 (3,1)	287	10 (3,5)	0,89 [0,36; 2,22], 0,7978 0,89 [0,37; 2,16], 0,7978 0,00 [-0,03; 0,03], 0,7977
GS1961	234	0	236	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,01; 0,01], 1,0000

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Syphilis (PT) trat in Studie GS1844 bei zehn (3,5%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei drei (1,1%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 3,32 [0,92; 11,94], p=0,0660).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Syphilis (PT) bei neun (3,1%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zehn (3,5%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,89 [0,37; 2,16], p=0,7978).

Studie GS1961

Syphilis (PT) trat in Studie GS1961 bei keinem Patienten auf.

Infektion der oberen Atemwege (PT)

Tabelle 4-120: Ergebnisse zu Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	29 (10,3)	281	27 (9,6)	1,08 [0,62; 1,87], 0,7890 1,07 [0,65; 1,76], 0,7890 0,01 [-0,04; 0,06], 0,7890
GS1878	290	21 (7,2)	287	22 (7,7)	0,94 [0,51; 1,75], 0,8462 0,94 [0,53; 1,68], 0,8462 0,00 [-0,05; 0,04], 0,8462
GS1961	234	15 (6,4)	236	14 (5,9)	1,09 [0,51; 2,30], 0,8295 1,08 [0,53; 2,19], 0,8295 0,00 [-0,04; 0,05], 0,8295

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Infektion der oberen Atemwege (PT) trat in Studie GS1844 bei 29 (10,3%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 27 (9,6%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,07 [0,65; 1,76], p=0,7890).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Infektion der oberen Atemwege (PT) bei 21 (7,2%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 22 (7,7%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,94 [0,53; 1,68], p=0,8462).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Infektion der oberen Atemwege (PT) bei 15 (6,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 14 (5,9%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,08 [0,53; 2,19], 0,8295).

Nasopharyngitis (PT)

Tabelle 4-121: Ergebnisse zu Nasopharyngitis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	20 (7,1)	281	22 (7,8)	0,90 [0,48; 1,69], 0,7394 0,91 [0,51; 1,62], 0,7394 -0,01 [-0,05; 0,04], 0,7393
GS1878	290	21 (7,2)	287	34 (11,8)	0,58 [0,33; 1,03], 0,0620 0,61 [0,36; 1,03], 0,0630 -0,05 [-0,09; 0,00], 0,0591
GS1961	234	18 (7,7)	236	15 (6,4)	1,23 [0,60; 2,50], 0,5713 1,21 [0,62; 2,34], 0,5715 0,01 [-0,03; 0,06], 0,5708

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Nasopharyngitis (PT) trat in Studie GS1844 bei 20 (7,1%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 22 (7,8%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,91 [0,51; 1,62], p=0,7394).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Nasopharyngitis (PT) bei 21 (7,2%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 34 (11,8%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,61 [0,36; 1,03], p=0,0630).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Nasopharyngitis (PT) bei 18 (7,7%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 15 (6,4%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,21 [0,62; 2,34], p=0,5715).

Gonorrhoe (PT)

Tabelle 4-122: Ergebnisse zu Gonorrhoe (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	10 (3,5)	281	6 (2,1)	1,69 [0,60; 4,70], 0,3188 1,66 [0,61; 4,51], 0,3194 0,01 [-0,01; 0,04], 0,3131
GS1878	290	9 (3,1)	287	4 (1,4)	2,27 [0,69; 7,44], 0,1776 2,23 [0,69; 7,15], 0,1786 0,02 [-0,01; 0,04], 0,1649
GS1961	234	0	236	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,01; 0,01], 1,0000

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Gonorrhoe (PT) trat in Studie GS1844 bei zehn (3,5%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei sechs (2,1%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,66 [0,61; 4,51], p=0,3194).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Gonorrhoe (PT) bei neun (3,1%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei vier (1,4%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,23 [0,69; 7,15], p=0,1786).

Studie GS1961

Gonorrhoe (PT) trat in Studie GS1961 bei keinem Patienten auf.

Sinusitis (PT)

Tabelle 4-123: Ergebnisse zu Sinusitis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	11 (3,9)	281	11 (3,9)	1,00 [0,42; 2,34], 0,9932 1,00 [0,44; 2,26], 0,9932 0,00 [-0,03; 0,03], 0,9932
GS1878	290	5 (1,7)	287	5 (1,7)	0,99 [0,28; 3,46], 0,9868 0,99 [0,29; 3,38], 0,9868 0,00 [-0,02; 0,02], 0,9868
GS1961	234	1 (0,4)	236	2 (0,8)	POR: 0,52 [0,05; 4,99], 0,5679 0,50 [0,05; 5,58], 0,5749 0,50 [0,05; 5,52], 0,5751 0,00 [-0,02; 0,01], 0,5668

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Sinusitis (PT) trat in Studie GS1844 bei elf (3,9%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat auch bei elf (3,9%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,00 [0,44; 2,26], p=0,9932).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Sinusitis (PT) bei fünf (1,7%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat auch bei fünf (1,7%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,99 [0,29; 3,38], p=0,9868).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Sinusitis (PT) bei einem (0,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zwei (0,8%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,52 [0,05; 4,99], p=0,5679).

Grippe (PT)

Tabelle 4-124: Ergebnisse zu Grippe (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	6 (2,1)	281	4 (1,4)	1,51 [0,42; 5,39], 0,5298 1,49 [0,43; 5,24], 0,5300 0,01 [-0,01; 0,03], 0,5268
GS1878	290	8 (2,8)	287	13 (4,5)	0,60 [0,24; 1,47], 0,2607 0,61 [0,26; 1,45], 0,2614 -0,02 [-0,05; 0,01], 0,2561
GS1961	234	6 (2,6)	236	10 (4,2)	0,59 [0,21; 1,66], 0,3222 0,61 [0,22; 1,64], 0,3228 -0,02 [-0,05; 0,02], 0,3162

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis,
OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie,
TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Grippe (PT) trat in Studie GS1844 bei sechs (2,1%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei vier (1,4%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,49 [0,43; 5,24], p=0,5300).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Grippe (PT) bei acht (2,8%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 13 (4,5%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,61 [0,26; 1,45], p=0,2614).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Grippe (PT) bei sechs (2,6%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zehn (4,2%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,61 [0,22; 1,64], p=0,3228).

Pharyngitis (PT)

Tabelle 4-125: Ergebnisse zu Pharyngitis (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	9 (3,2)	281	4 (1,4)	2,28 [0,69; 7,50], 0,1738 2,24 [0,70; 7,20], 0,1748 0,02 [-0,01; 0,04], 0,1615
GS1878	290	6 (2,1)	287	5 (1,7)	1,19 [0,36; 3,95], 0,7744 1,19 [0,37; 3,85], 0,7744 0,00 [-0,02; 0,03], 0,7740
GS1961	234	5 (2,1)	236	3 (1,3)	1,70 [0,40; 7,18], 0,4731 1,68 [0,41; 6,95], 0,4735 0,01 [-0,01; 0,03], 0,4685

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Pharyngitis (PT) trat in Studie GS1844 bei neun (3,2%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei vier (1,4%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,24 [0,70; 7,20], p=0,1748).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Pharyngitis (PT) bei sechs (2,1%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei fünf (1,7%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,19 [0,37; 3,85], p=0,7744).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Pharyngitis (PT) bei fünf (2,1%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei drei (1,3%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,68 [0,41; 6,95], p=0,4735).

Vulvovaginale Candidose (PT)

Tabelle 4-126: Ergebnisse zu Vulvovaginale Candidose (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	0	281	1 (0,4)	POR: 0,13 [0,00; 6,80], 0,3165 0,33 [0,01; 8,16], 0,4989 0,33 [0,01; 8,12], 0,4992 0,00 [-0,01; 0,01], 0,4766
GS1878	290	2 (0,7)	287	0	POR: 7,34 [0,46; 117,61], 0,1591 4,98 [0,24; 104,24], 0,3006 4,95 [0,24; 102,62], 0,3013 0,01 [0,00; 0,02], 0,2456
GS1961	234	12 (5,1)	236	9 (3,8)	1,36 [0,56; 3,30], 0,4919 1,34 [0,58; 3,13], 0,4921 0,01 [-0,02; 0,05], 0,4904

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Vulvovaginale Candidose (PT) trat in Studie GS1844 bei keinem Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm und bei einem (0,4%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 0,13 [0,00; 6,80], p=0,3165).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Vulvovaginale Candidose (PT) bei zwei (0,7%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei keinem SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 7,34 [0,46; 117,61], p=0,1591).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Vulvovaginale Candidose (PT) bei 12 (5,1%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei neun (3,8%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,34 [0,58; 3,13], p=0,4921).

Malaria (PT)

Tabelle 4-127: Ergebnisse zu Malaria (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	0	281	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,01; 0,01], 1,0000
GS1878	290	0	287	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,01; 0,01], 1,0000
GS1961	234	9 (3,8)	236	4 (1,7)	2,32 [0,70; 7,64], 0,1664 2,27 [0,71; 7,27], 0,1676 0,02 [-0,01; 0,05], 0,1548

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Malaria (PT) trat in Studie GS1844 bei keinem Patienten auf.

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Malaria (PT) bei keinem Patienten auf.

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Malaria (PT) bei neun (3,8%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei vier (1,7%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,27 [0,71; 7,27], p=0,1676).

Harnwegsinfekt (PT)

Tabelle 4-128: Ergebnisse zu Harnwegsinfekt (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	4 (1,4)	281	5 (1,8)	0,79 [0,21; 2,99], 0,7333 0,80 [0,22; 2,94], 0,7334 0,00 [-0,02; 0,02], 0,7328
GS1878	290	8 (2,8)	287	2 (0,7)	POR: 3,35 [0,96; 11,68], 0,0580 4,04 [0,85; 19,20], 0,0789 3,96 [0,85; 18,48], 0,0801 0,02 [0,00; 0,04], 0,0562
GS1961	234	16 (6,8)	236	4 (1,7)	4,26 [1,40; 12,93], 0,0106 4,03 [1,37; 11,89], 0,0114 0,05 [0,02; 0,09], 0,0055

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Harnwegsinfekt (PT) trat in Studie GS1844 bei vier (1,4%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei fünf (1,8%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,80 [0,22; 2,94], p=0,7334).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Harnwegsinfekt (PT) bei acht (2,8%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zwei (0,7%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 3,35 [0,96; 11,68], p=0,0580).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Harnwegsinfekt (PT) bei 16 (6,8%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei vier (1,7%) SBR-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 4,03 [1,37; 11,89], 0,0114).

Virusinfektion der Atemwege (PT)

Tabelle 4-129: Ergebnisse zu Virusinfektion der Atemwege (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	0	281	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,01; 0,01], 1,0000
GS1878	290	0	287	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,01; 0,01], 1,0000
GS1961	234	8 (3,4)	236	6 (2,5)	1,36 [0,46; 3,97], 0,5776 1,34 [0,47; 3,82], 0,5778 0,01 [-0,02; 0,04], 0,5764

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

In Studie GS1844 trat Virusinfektion der Atemwege (PT) bei keinem Patienten auf.

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Virusinfektion der Atemwege (PT) bei keinem Patienten auf.

Studie GS1961

Virusinfektion der Atemwege (PT) trat in Studie GS1961 bei acht (3,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei sechs (2,5%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,34 [0,47; 3,82], p=0,5778).

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Tabelle 4-130: Ergebnisse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	44 (15,6)	281	51 (18,1)	0,83 [0,54; 1,30], 0,4202 0,86 [0,60; 1,24], 0,4205 -0,03 [-0,09; 0,04], 0,4196
GS1878	290	69 (23,8)	287	27 (9,4)	3,01 [1,86; 4,86], <0,0001 2,53 [1,67; 3,83], <0,0001 0,14 [0,08; 0,20], <0,0001
GS1961	234	24 (10,3)	236	33 (14,0)	0,70 [0,40; 1,23], 0,2176 0,73 [0,45; 1,20], 0,2186 -0,04 [-0,10; 0,02], 0,2149

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Erkrankungen des Nervensystems (SOC) traten in Studie GS1844 bis Woche 48 bei 44 (15,6%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 51 (18,1%) SBR-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%]-KI: 0,86 [0,60; 1,24], p=0,4205).

Studie GS1878

In Studie GS1878 traten bei 69 (23,8%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Erkrankungen des Nervensystems (SOC) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 27 (9,4%) SBR-Patienten auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%]-KI): 2,53 [1,67; 3,83], p<0,0001).

Studie GS1961

In Studie GS1961 traten bei 24 (10,3%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Erkrankungen des Nervensystems (SOC) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 33 (14,0%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%]-KI): 0,73 [0,45; 1,20], p=0,2186).

Kopfschmerz (PT)

Tabelle 4-131: Ergebnisse zu Kopfschmerz (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	19 (6,7)	281	21 (7,5)	0,89 [0,47; 1,70], 0,7341 0,90 [0,50; 1,64], 0,7342 -0,01 [-0,05; 0,04], 0,7340
GS1878	290	35 (12,1)	287	12 (4,2)	3,15 [1,60; 6,19], 0,0009 2,89 [1,53; 5,45], 0,0011 0,08 [0,03; 0,12], 0,0005
GS1961	234	13 (5,6)	236	13 (5,5)	1,01 [0,46; 2,23], 0,9822 1,01 [0,48; 2,13], 0,9822 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9822

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Kopfschmerz (PT) trat in Studie GS1844 bei 19 (6,7%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 21 (7,5%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,90 [0,50; 1,64], p=0,7342).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Kopfschmerz (PT) bei 35 (12,1%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 12 (4,2%) SBR-Patienten auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 2,89 [1,53; 5,45], p=0,0011).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Kopfschmerz (PT) bei 13 (5,6%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat auch bei 13 (5,5%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,48; 2,13], p=0,9822).

Schwindel (PT)

Tabelle 4-132: Ergebnisse zu Schwindel (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	6 (2,1)	281	6 (2,1)	1,00 [0,32; 3,13], 0,9950 1,00 [0,33; 3,05], 0,9950 0,00 [-0,02; 0,02], 0,9950
GS1878	290	9 (3,1)	287	2 (0,7)	POR: 3,61 [1,10; 11,91], 0,0347 4,56 [0,98; 21,31], 0,0535 4,45 [0,97; 20,43], 0,0546 0,02 [0,00; 0,05], 0,0333
GS1961	234	2 (0,9)	236	2 (0,8)	POR: 1,01 [0,14; 7,21], 0,9932 1,01 [0,14; 7,22], 0,9932 1,01 [0,14; 7,10], 0,9932 0,00 [-0,02; 0,02], 0,9932

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Schwindel (PT) trat in Studie GS1844 bei sechs (2,1%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat auch bei sechs (2,1%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,00 [0,33; 3,05], p=0,9950).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Schwindel (PT) bei neun (3,1%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zwei (0,7%) SBR-Patienten auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 3,61 [1,10; 11,91], p=0,0347).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Schwindel (PT) bei zwei (0,9%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat auch bei zwei (0,8%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,01 [0,14; 7,21], p=0,9932).

Parästhesie (PT)

Tabelle 4-133: Ergebnisse zu Parästhesie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	2 (0,7)	281	4 (1,4)	POR: 0,51 [0,10; 2,54], 0,4096 0,49 [0,09; 2,72], 0,4185 0,50 [0,09; 2,70], 0,4189 -0,01 [-0,02; 0,01], 0,4092
GS1878	290	9 (3,1)	287	2 (0,7)	POR: 3,61 [1,10; 11,91], 0,0347 4,56 [0,98; 21,31], 0,0535 4,45 [0,97; 20,43], 0,0546 0,02 [0,00; 0,05], 0,0333
GS1961	234	1 (0,4)	236	2 (0,8)	POR: 0,52 [0,05; 4,99], 0,5679 0,50 [0,05; 5,58], 0,5749 0,50 [0,05; 5,52], 0,5751 0,00 [-0,02; 0,01], 0,5668

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Parästhesie (PT) trat in Studie GS1844 bei zwei (0,7%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei vier (1,4%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 0,51 [0,10; 2,54], p=0,4096).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Parästhesie (PT) bei neun (3,1%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zwei (0,7%) SBR-Patienten auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 3,61 [1,10; 11,91], p=0,0347).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Parästhesie (PT) bei einem (0,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zwei (0,8%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,52 [0,05; 4,99], p=0,5679).

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-134: Ergebnisse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	26 (9,2)	281	45 (16,0)	0,53 [0,32; 0,89], 0,0163 0,58 [0,37; 0,91], 0,0171 -0,07 [-0,12; -0,01], 0,0147
GS1878	290	39 (13,4)	287	22 (7,7)	1,87 [1,08; 3,25], 0,0256 1,75 [1,07; 2,88], 0,0265 0,06 [0,01; 0,11], 0,0231
GS1961	234	8 (3,4)	236	1 (0,4)	POR: 4,91 [1,31; 18,34], 0,0180 8,32 [1,03; 67,04], 0,0466 8,07 [1,02; 64,00], 0,0482 0,03 [0,01; 0,05], 0,0175

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

In Studie GS1844 traten Psychiatrische Erkrankungen (SOC) bei 26 (9,2%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 45 (16,0%) Patienten unter Behandlung mit SBR auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,58 [0,37; 0,91], p=0,0171).

Studie GS1878

Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten in Studie GS1878 bei 39 (13,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. 22 (7,7%) SBR-Patienten wiesen mindestens ein Ereignis dieser Art auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,75 [1,07; 2,88], p=0,0265).

Studie GS1961

Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten in Studie GS1961 bei acht (3,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Ein (0,4%) SBR-Patienten wies mindestens ein Ereignis dieser Art auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 4,91 [1,31; 18,34], p=0,0180).

Schlaflosigkeit (PT)

Tabelle 4-135: Ergebnisse zu Schlaflosigkeit (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	8 (2,8)	281	14 (5,0)	0,56 [0,23; 1,35], 0,1947 0,57 [0,24; 1,34], 0,1956 -0,02 [-0,05; 0,01], 0,1886
GS1878	290	10 (3,4)	287	6 (2,1)	1,67 [0,60; 4,66], 0,3256 1,65 [0,61; 4,48], 0,3261 0,01 [-0,01; 0,04], 0,3197
GS1961	234	4 (1,7)	236	0	POR: 7,55 [1,06; 53,93], 0,0439 9,23 [0,49; 172,48], 0,1367 9,08 [0,49; 167,65], 0,1382 0,02 [0,00; 0,04], 0,0697

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Bei acht (2,8%) BIC/FTC/TAF-Patienten in Studie GS1844 trat Schlaflosigkeit (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 14 (5,0%) SBR-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,57 [0,24; 1,34], p=0,1956).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Schlaflosigkeit (PT) bei zehn (3,4%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei sechs (2,1%) Patienten unter Behandlung mit SBR auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,65 [0,61; 4,48], p=0,3261).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Schlaflosigkeit (PT) bei vier (1,7%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei keinem Patienten unter Behandlung mit SBR auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 7,55 [1,06; 53,93], p=0,0439).

Angst (PT)

Tabelle 4-136: Ergebnisse zu Angst (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	2 (0,7)	281	4 (1,4)	POR: 0,51 [0,10; 2,54], 0,4096 0,49 [0,09; 2,72], 0,4185 0,50 [0,09; 2,70], 0,4189 -0,01 [-0,02; 0,01], 0,4092
GS1878	290	10 (3,4)	287	5 (1,7)	2,01 [0,68; 5,97], 0,2064 1,98 [0,69; 5,72], 0,2072 0,02 [-0,01; 0,04], 0,1965
GS1961	234	2 (0,9)	236	0	POR: 7,48 [0,47; 120,02], 0,1551 5,09 [0,24; 106,51], 0,2946 5,04 [0,24; 104,47], 0,2955 0,01 [-0,01; 0,02], 0,2433

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Angst (PT) trat in Studie GS1844 bei zwei (0,7%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei vier (1,4%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 0,51 [0,10; 2,54], p=0,4096).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Angst (PT) bei zehn (3,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei fünf (1,7%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,98 [0,69; 5,72], p=0,2072).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Angst (PT) bei zwei (0,9%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei keinem SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 7,48 [0,47; 120,02], p=0,1551).

Depression (PT)

Tabelle 4-137: Ergebnisse zu Depression (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	3 (1,1)	281	10 (3,6)	0,29 [0,08; 1,07], 0,0632 0,30 [0,08; 1,07], 0,0644 -0,02 [-0,05; 0,00], 0,0482
GS1878	290	4 (1,4)	287	4 (1,4)	0,99 [0,25; 4,00], 0,9882 0,99 [0,25; 3,92], 0,9882 0,00 [-0,02; 0,02], 0,9882
GS1961	234	0	236	1 (0,4)	POR: 0,14 [0,00; 6,88], 0,3194 0,33 [0,01; 8,26], 0,5034 0,34 [0,01; 8,21], 0,5037 0,00 [-0,02; 0,01], 0,4774

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Depression (PT) trat in Studie GS1844 bei drei (1,1%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zehn (3,6%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,30 [0,08; 1,07], p=0,0644).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Depression (PT) bei vier (1,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat auch bei vier (1,4%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,99 [0,25; 3,92], p=0,9882).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Depression (PT) bei keinem BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei einem (0,4%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,14 [0,00; 6,88], p=0,3194).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Tabelle 4-138: Ergebnisse zu Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	28 (9,9)	281	27 (9,6)	1,04 [0,59; 1,81], 0,8981 1,03 [0,63; 1,71], 0,8981 0,00 [-0,05; 0,05], 0,8981
GS1878	290	40 (13,8)	287	27 (9,4)	1,54 [0,92; 2,59], 0,1020 1,47 [0,93; 2,32], 0,1031 0,04 [-0,01; 0,10], 0,0991
GS1961	234	10 (4,3)	236	21 (8,9)	0,46 [0,21; 0,99], 0,0480 0,48 [0,23; 1,00], 0,0492 -0,05 [-0,09; 0,00], 0,0422

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) traten in Studie GS1844 bei 28 (9,9%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 27 (9,6%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,03 [0,63; 1,71], p=0,8981).

Studie GS1878

In Studie GS1878 traten Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) bei 40 (13,8%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 27 (9,4%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,47 [0,93; 2,32], p=0,1031).

Studie GS1961

In Studie GS1961 traten Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) bei zehn (4,3%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 21 (8,9%) SBR-Patienten auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,48 [0,23; 1,00], p=0,0492).

Husten (PT)

Tabelle 4-139: Ergebnisse zu Husten (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	10 (3,5)	281	6 (2,1)	1,69 [0,60; 4,70], 0,3188 1,66 [0,61; 4,51], 0,3194 0,01 [-0,01; 0,04], 0,3131
GS1878	290	12 (4,1)	287	8 (2,8)	1,51 [0,61; 3,74], 0,3782 1,48 [0,62; 3,58], 0,3787 0,01 [-0,02; 0,04], 0,3745
GS1961	234	1 (0,4)	236	9 (3,8)	POR: 0,20 [0,06; 0,69], 0,0111 0,11 [0,01; 0,86], 0,0356 0,11 [0,01; 0,88], 0,0371 -0,03 [-0,06; -0,01], 0,0102

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Husten (PT) trat in Studie GS1844 bei zehn (3,5%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei sechs (2,1%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,66 [0,61; 4,51], p=0,3194).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Husten (PT) bei 12 (4,1%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei acht (2,8%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,48 [0,62; 3,58], p=0,3787).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Husten (PT) bei einem (0,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei neun (3,8%) SBR-Patienten auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,20 [0,06; 0,69], 0,0111).

Oropharyngeale Schmerzen (PT)

Tabelle 4-140: Ergebnisse zu Oropharyngeale Schmerzen (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	8 (2,8)	281	6 (2,1)	1,34 [0,46; 3,91], 0,5942 1,33 [0,47; 3,78], 0,5943 0,01 [-0,02; 0,03], 0,5928
GS1878	290	10 (3,4)	287	5 (1,7)	2,01 [0,68; 5,97], 0,2064 1,98 [0,69; 5,72], 0,2072 0,02 [-0,01; 0,04], 0,1965
GS1961	234	2 (0,9)	236	1 (0,4)	POR: 1,97 [0,20; 19,03], 0,5579 2,03 [0,18; 22,50], 0,5654 2,02 [0,18; 22,09], 0,5656 0,00 [-0,01; 0,02], 0,5579

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Oropharyngeale Schmerzen (PT) traten in Studie GS1844 bei acht (2,8%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei sechs (2,1%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,33 [0,47; 3,78], p=0,5943).

Studie GS1878

In Studie GS1878 traten Oropharyngeale Schmerzen (PT) bei zehn (3,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei fünf (1,7%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,98 [0,69; 5,72], p=0,2072).

Studie GS1961

In Studie GS1961 traten Oropharyngeale Schmerzen (PT) bei zwei (0,9%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei einem (0,4%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,97 [0,20; 19,03], p=0,5579).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Tabelle 4-141: Ergebnisse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	44 (15,6)	281	42 (14,9)	1,05 [0,66; 1,67], 0,8287 1,04 [0,71; 1,54], 0,8287 0,01 [-0,05; 0,07], 0,8287
GS1878	290	40 (13,8)	287	18 (6,3)	2,39 [1,34; 4,28], 0,0033 2,20 [1,29; 3,74], 0,0037 0,08 [0,03; 0,12], 0,0024
GS1961	234	19 (8,1)	236	19 (8,1)	1,01 [0,52; 1,96], 0,9782 1,01 [0,55; 1,86], 0,9782 0,00 [-0,05; 0,05], 0,9782

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) traten in Studie GS1844 bei 44 (15,6%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 42 (14,9%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,04 [0,71; 1,54], p=0,8287).

Studie GS1878

In Studie GS1878 traten Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) bei 40 (13,8%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 18 (6,3%) SBR-Patienten auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 2,20 [1,29; 3,74], p=0,0037).

Studie GS1961

In Studie GS1961 traten Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) bei 19 (8,1%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat auch bei 19 (8,1%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,55; 1,86], p=0,9782).

Hautausschlag (PT)

Tabelle 4-142: Ergebnisse zu Hautausschlag (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	10 (3,5)	281	5 (1,8)	2,03 [0,68; 6,01], 0,2017 1,99 [0,69; 5,76], 0,2026 0,02 [-0,01; 0,04], 0,1921
GS1878	290	11 (3,8)	287	1 (0,3)	POR: 5,41 [1,73; 16,96], 0,0038 11,28 [1,45; 87,92], 0,0208 10,89 [1,41; 83,77], 0,0218 0,03 [0,01; 0,06], 0,0034
GS1961	234	2 (0,9)	236	3 (1,3)	POR: 0,67 [0,12; 3,92], 0,6602 0,67 [0,11; 4,04], 0,6620 0,67 [0,11; 3,99], 0,6621 0,00 [-0,02; 0,01], 0,6596

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Hautausschlag (PT) trat in Studie GS1844 bei zehn (3,5%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei fünf (1,8%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,99 [0,69; 5,76], p=0,2026).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Hautausschlag (PT) bei elf (3,8%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei einem (0,3%) SBR-Patienten auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 5,41 [1,73; 16,96], p=0,0038).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Hautausschlag (PT) bei zwei (0,9%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei drei (1,3%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,67 [0,12; 3,92], p=0,6602).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Tabelle 4-143: Ergebnisse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	76 (27,0)	281	68 (24,2)	1,16 [0,79; 1,69], 0,4546 1,11 [0,84; 1,48], 0,4549 0,03 [-0,04; 0,10], 0,4542
GS1878	290	87 (30,0)	287	62 (21,6)	1,56 [1,07; 2,27], 0,0217 1,39 [1,05; 1,84], 0,0224 0,08 [0,01; 0,16], 0,0205
GS1961	234	41 (17,5)	236	30 (12,7)	1,46 [0,88; 2,43], 0,1469 1,38 [0,89; 2,13], 0,1480 0,05 [-0,02; 0,11], 0,1448

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) traten bis Woche 48 in Studie GS1844 bei 76 (27,0%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 68 (24,2%) SBR-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,11 [0,84; 1,48], p=0,4549).

Studie GS1878

Bis Woche 48 traten in Studie GS1878 bei 87 (30,0%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 62 (21,6%) Patienten des SBR-Arms auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,39 [1,05; 1,84], p=0,0224).

Studie GS1961

Bis Woche 48 traten in Studie GS1961 bei 41 (17,5%) Patienten des BIC/FTC/TAF-Arms Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 30 (12,7%) Patienten des SBR-Arms auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,38 [0,89; 2,13], 0,1480).

Diarrhoe (PT)

Tabelle 4-144: Ergebnisse zu Diarrhoe (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	24 (8,5)	281	14 (5,0)	1,77 [0,90; 3,51], 0,0989 1,71 [0,90; 3,23], 0,1000 0,04 [-0,01; 0,08], 0,0942
GS1878	290	24 (8,3)	287	18 (6,3)	1,35 [0,72; 2,54], 0,3556 1,32 [0,73; 2,38], 0,3561 0,02 [-0,02; 0,06], 0,3535
GS1961	234	6 (2,6)	236	3 (1,3)	2,04 [0,51; 8,27], 0,3162 2,02 [0,51; 7,97], 0,3169 0,01 [-0,01; 0,04], 0,3066

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

In Studie GS1844 trat bei 24 (8,5%) Patienten unter Behandlung mit BIC/FTC/TAF Diarrhoe (PT) auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 14 (5,0%) Patienten unter Behandlung mit SBR auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,71 [0,90; 3,23], p=0,1000).

Studie GS1878

Diarrhoe (PT) trat bis Woche 48 in Studie GS1878 bei 24 (8,3%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art wiesen 18 (6,3%) Patienten im SBR-Arm auf. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,32 [0,73; 2,38], p=0,3561).

Studie GS1961

Diarrhoe (PT) trat bis Woche 48 in Studie GS1961 bei sechs (2,6%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art wiesen drei (1,3%) Patienten im SBR-Arm auf. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,02 [0,51; 7,97], p=0,3169).

Übelkeit (PT)

Tabelle 4-145: Ergebnisse zu Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	4 (1,4)	281	12 (4,3)	0,32 [0,10; 1,01], 0,0525 0,33 [0,11; 1,02], 0,0536 -0,03 [-0,06; 0,00], 0,0412
GS1878	290	11 (3,8)	287	5 (1,7)	2,22 [0,76; 6,48], 0,1432 2,18 [0,77; 6,19], 0,1443 0,02 [-0,01; 0,05], 0,1321
GS1961	234	5 (2,1)	236	1 (0,4)	POR: 3,88 [0,78; 19,40], 0,0985 5,13 [0,59; 44,26], 0,1369 5,04 [0,59; 42,83], 0,1383 0,02 [0,00; 0,04], 0,0981

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Übelkeit (PT) trat in Studie GS1844 bei vier (1,4%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 12 (4,3%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,33 [0,11; 1,02], p=0,0536).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Übelkeit (PT) bei elf (3,8%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei fünf (1,7%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,18 [0,77; 6,19], p=0,1443).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Übelkeit (PT) bei fünf (2,1%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei einem (0,4%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 3,88 [0,78; 19,40], p=0,0985).

Flatulenz (PT)

Tabelle 4-146: Ergebnisse zu Flatulenz (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	3 (1,1)	281	7 (2,5)	0,42 [0,11; 1,64], 0,2133 0,43 [0,11; 1,63], 0,2141 -0,01 [-0,04; 0,01], 0,1995
GS1878	290	10 (3,4)	287	2 (0,7)	POR: 3,85 [1,23; 12,08], 0,0207 5,09 [1,11; 23,44], 0,0368 4,95 [1,09; 22,39], 0,0379 0,03 [0,00; 0,05], 0,0196
GS1961	234	1 (0,4)	236	1 (0,4)	POR: 1,01 [0,06; 16,17], 0,9952 1,01 [0,06; 16,22], 0,9952 1,01 [0,06; 16,03], 0,9952 0,00 [-0,01; 0,01], 0,9952

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Flatulenz (PT) trat in Studie GS1844 bei drei (1,1%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei sieben (2,5%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,43 [0,11; 1,63], p=0,2141).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Flatulenz (PT) bei zehn (3,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zwei (0,7%) SBR-Patienten auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 3,85 [1,23; 12,08], p=0,0207).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Flatulenz (PT) bei einem (0,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat auch bei einem (0,4%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,01 [0,06; 16,17], p=0,9952).

Obstipation (PT)

Tabelle 4-147: Ergebnisse zu Obstipation (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	9 (3,2)	281	4 (1,4)	2,28 [0,69; 7,50], 0,1738 2,24 [0,70; 7,20], 0,1748 0,02 [-0,01; 0,04], 0,1615
GS1878	290	12 (4,1)	287	9 (3,1)	1,33 [0,55; 3,21], 0,5217 1,32 [0,56; 3,08], 0,5220 0,01 [-0,02; 0,04], 0,5200
GS1961	234	0	236	2 (0,8)	POR: 0,14 [0,01; 2,18], 0,1586 0,20 [0,01; 4,19], 0,2997 0,20 [0,01; 4,18], 0,3006 -0,01 [-0,02; 0,01], 0,2447

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Obstipation (PT) trat in Studie GS1844 bei neun (3,2%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei vier (1,4%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,24 [0,70; 7,20], p=0,1748).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Obstipation (PT) bei 12 (4,1%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei neun (3,1%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,32 [0,56; 3,08], p=0,5220).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Obstipation (PT) bei keinem BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zwei (0,8%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,14 [0,01; 2,18], p=0,1586).

Dyspepsie (PT)

Tabelle 4-148: Ergebnisse zu Dyspepsie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	1 (0,4)	281	5 (1,8)	POR: 0,26 [0,05; 1,30], 0,1000 0,20 [0,02; 1,69], 0,1386 0,20 [0,02; 1,69], 0,1397 -0,01 [-0,03; 0,00], 0,0993
GS1878	290	4 (1,4)	287	2 (0,7)	POR: 1,94 [0,39; 9,67], 0,4195 1,99 [0,36; 10,97], 0,4280 1,98 [0,37; 10,72], 0,4283 0,01 [-0,01; 0,02], 0,4180
GS1961	234	8 (3,4)	236	6 (2,5)	1,36 [0,46; 3,97], 0,5776 1,34 [0,47; 3,82], 0,5778 0,01 [-0,02; 0,04], 0,5764

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Dyspepsie (PT) trat in Studie GS1844 bei einem (0,4%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei fünf (1,8%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 0,26 [0,05; 1,30], p=0,1000).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Dyspepsie (PT) bei vier (1,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zwei (0,7%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,94 [0,39; 9,67], p=0,4195).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Dyspepsie (PT) bei acht (3,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei sechs (2,5%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,34 [0,47; 3,82], p=0,5778).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Tabelle 4-149: Ergebnisse zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	67 (23,8)	281	53 (18,9)	1,34 [0,89; 2,01], 0,1567 1,26 [0,91; 1,74], 0,1576 0,05 [-0,02; 0,12], 0,1551
GS1878	290	46 (15,9)	287	58 (20,2)	0,74 [0,49; 1,14], 0,1753 0,78 [0,55; 1,11], 0,1761 -0,04 [-0,11; 0,02], 0,1739
GS1961	234	32 (13,7)	236	29 (12,3)	1,13 [0,66; 1,94], 0,6547 1,11 [0,70; 1,78], 0,6548 0,01 [-0,05; 0,07], 0,6546

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
 BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis,
 OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie,
 TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) traten in Studie GS1844 bei 67 (23,8%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 53 (18,9%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,26 [0,91; 1,74], p=0,1576).

Studie GS1878

In Studie GS1878 traten Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bei 46 (15,9%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 58 (20,2%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,78 [0,55; 1,11], p=0,1761).

Studie GS1961

In Studie GS1961 traten Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bei 32 (13,7%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 29 (12,3%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,11 [0,70; 1,78], p=0,6548).

Arthralgie (PT)

Tabelle 4-150: Ergebnisse Arthralgie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	19 (6,7)	281	10 (3,6)	1,96 [0,89; 4,29], 0,0932 1,89 [0,90; 4,00], 0,0943 0,03 [0,00; 0,07], 0,0870
GS1878	290	12 (4,1)	287	15 (5,2)	0,78 [0,36; 1,70], 0,5368 0,79 [0,38; 1,66], 0,5369 -0,01 [-0,05; 0,02], 0,5360
GS1961	234	9 (3,8)	236	7 (3,0)	1,31 [0,48; 3,57], 0,5998 1,30 [0,49; 3,42], 0,6000 0,01 [-0,02; 0,04], 0,5989

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
 BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis,
 OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie,
 TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Arthralgie (PT) trat in Studie GS1844 bei 19 (6,7%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei zehn (3,6%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,89 [0,90; 4,00], p=0,0943).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat Arthralgie (PT) bei 12 (4,1%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat 15 (5,2%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,79 [0,38; 1,66], p=0,5369).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat Arthralgie (PT) bei neun (3,8%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat sieben (3,0%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,30 [0,49; 3,42], p=0,6000).

Rückenschmerzen (PT)

Tabelle 4-151: Ergebnisse Rückenschmerzen (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	10 (3,5)	281	7 (2,5)	1,44 [0,54; 3,84], 0,4668 1,42 [0,55; 3,69], 0,4671 0,01 [-0,02; 0,04], 0,4642
GS1878	290	13 (4,5)	287	17 (5,9)	0,75 [0,36; 1,56], 0,4372 0,76 [0,37; 1,53], 0,4375 -0,01 [-0,05; 0,02], 0,4359
GS1961	234	8 (3,4)	236	8 (3,4)	1,01 [0,37; 2,73], 0,9862 1,01 [0,38; 2,64], 0,9862 0,00 [-0,03; 0,03], 0,9862

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis,
OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie,
TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Rückenschmerzen (PT) traten in Studie GS1844 bei zehn (3,5%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei sieben (2,5%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,42 [0,55; 3,69], p=0,4671).

Studie GS1878

In Studie GS1878 traten Rückenschmerzen (PT) bei 13 (4,5%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 17 (5,9%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,76 [0,37; 1,53], p=0,4375).

Studie GS1961

In Studie GS1961 traten Rückenschmerzen (PT) bei acht (3,4%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat auch bei auch (3,4%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,38; 2,64], p=0,9862).

Schmerzen in den Extremitäten (PT)

Tabelle 4-152: Ergebnisse Schmerzen in den Extremitäten (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	8 (2,8)	281	8 (2,8)	1,00 [0,37; 2,69], 0,9942 1,00 [0,38; 2,62], 0,9942 0,00 [-0,03; 0,03], 0,9942
GS1878	290	8 (2,8)	287	9 (3,1)	0,88 [0,33; 2,30], 0,7889 0,88 [0,34; 2,25], 0,7889 0,00 [-0,03; 0,02], 0,7888
GS1961	234	5 (2,1)	236	6 (2,5)	0,84 [0,25; 2,78], 0,7715 0,84 [0,26; 2,72], 0,7715 0,00 [-0,03; 0,02], 0,7711

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Schmerzen in den Extremitäten (PT) traten in Studie GS1844 bei acht (2,8%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat auch bei acht (2,8%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,00 [0,38; 2,62], p=0,9942).

Studie GS1878

In Studie GS1878 traten Schmerzen in den Extremitäten (PT) bei acht (2,8%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei neun (3,1%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,88 [0,34; 2,25], p=0,7889).

Studie GS1961

In Studie GS1961 traten Schmerzen in den Extremitäten (PT) bei fünf (2,1%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei sechs (2,5%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,84 [0,26; 2,72], p=0,7715).

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)

Tabelle 4-153: Ergebnisse zu Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	37 (13,1)	281	37 (13,2)	1,00 [0,61; 1,62], 0,9869 1,00 [0,65; 1,52], 0,9869 0,00 [-0,06; 0,06], 0,9869
GS1878	290	31 (10,7)	287	24 (8,4)	1,31 [0,75; 2,30], 0,3423 1,28 [0,77; 2,12], 0,3428 0,02 [-0,02; 0,07], 0,3405
GS1961	234	14 (6,0)	236	13 (5,5)	1,09 [0,50; 2,38], 0,8251 1,09 [0,52; 2,26], 0,8251 0,00 [-0,04; 0,05], 0,8251

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) traten in Studie GS1844 bei 37 (13,1%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 37 (13,2%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,00 [0,65; 1,52], p=0,9869).

Studie GS1878

In Studie GS1878 traten Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) bei 31 (10,7%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 24 (8,4%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,28 [0,77; 2,12], p=0,3428).

Studie GS1961

In Studie GS1961 traten Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) bei 14 (6,0%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei 13 (5,5%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,09 [0,52; 2,26], p=0,8251).

Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt (PT)

Tabelle 4-154: Ergebnisse Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	11 (3,9)	281	4 (1,4)	2,81 [0,88; 8,94], 0,0799 2,74 [0,88; 8,50], 0,0810 0,02 [0,00; 0,05], 0,0670
GS1878	290	2 (0,7)	287	1 (0,3)	POR: 1,93 [0,20; 18,65], 0,5691 1,99 [0,18; 22,03], 0,5762 1,98 [0,18; 21,71], 0,5763 0,00 [-0,01; 0,02], 0,5680
GS1961	234	0	236	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,01; 0,01], 1,0000

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

Der PT Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt trat in Studie GS1844 bei elf (3,9%) Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei vier (1,4%) Patienten im SBR-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,74 [0,88; 8,50], p=0,0810).

Studie GS1878

In Studie GS1878 trat der PT Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt bei zwei (0,7%) BIC/FTC/TAF-Patienten auf. Mindestens ein Ereignis dieser Art trat bei einem (0,3%) SBR-Patienten auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,93 [0,20; 18,65], p=0,5691).

Studie GS1961

In Studie GS1961 trat der PT Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt bei keinem Patienten auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm in mindestens einer der Studien

Es traten in keiner der Studien SUE bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.

Ergänzend dargestellt: AIDS-definierende Ereignisse¹⁸ (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Tabelle 4-155: Ergebnisse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1844	282	0	281	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,01; 0,01], 1,0000
GS1878	290	0	287	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,01; 0,01], 1,0000
GS1961	234	0	236	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,01; 0,01], 1,0000

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid

Studie GS1844

In Studie GS1844 traten keine AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) auf.

Studie GS1878

In Studie GS1878 traten keine AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) auf.

Studie GS1961

In Studie GS1961 traten keine AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) auf.

¹⁸ In den klinischen Studienberichten bezeichnet als „Opportunistic Illness indicative of Stage 3 HIV“ oder „Stage 3 Opportunistic Illnesses“.

Unerwünschte Ereignisse anhand des HIV-SI

Tabelle 4-156: Ergebnisse aus der Responderanalyse zu UE anhand des HIV-SI aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie		BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<i>Fatigue oder Energieverlust</i>						
GS1844	Verbesserung	102	42 (41,2)	93	28 (30,1)	1,62 [0,90; 2,94], 0,1086 1,37 [0,93; 2,01], 0,1127 0,11 [-0,02; 0,24], 0,1041
	Verschlechterung	162	31 (19,1)	173	37 (21,4)	0,87 [0,51; 1,48], 0,6088 0,89 [0,58; 1,37], 0,6091 -0,02 [-0,11; 0,06], 0,6080
GS1878	Verbesserung	99	33 (33,3)	92	38 (41,3)	0,71 [0,39; 1,28], 0,2554 0,81 [0,56; 1,17], 0,2561 -0,08 [-0,22; 0,06], 0,2538
	Verschlechterung	166	33 (19,9)	161	23 (14,3)	1,49 [0,83; 2,67], 0,1811 1,39 [0,86; 2,26], 0,1829 0,06 [-0,03; 0,14], 0,1774
<i>Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche</i>						
GS1844	Verbesserung	37	25 (67,6)	25	12 (48,0)	2,26 [0,79; 6,41], 0,1264 1,41 [0,88; 2,24], 0,1496 0,20 [-0,05; 0,44], 0,1208
	Verschlechterung	225	15 (6,7)	239	18 (7,5)	0,88 [0,43; 1,79], 0,7174 0,89 [0,46; 1,71], 0,7175 -0,01 [-0,06; 0,04], 0,7167
GS1878	Verbesserung	38	23 (60,5)	32	22 (68,8)	0,70 [0,26; 1,88], 0,4752 0,88 [0,62; 1,25], 0,4719 -0,08 [-0,31; 0,14], 0,4708
	Verschlechterung	225	16 (7,1)	222	20 (9,0)	0,77 [0,39; 1,53], 0,4619 0,79 [0,42; 1,48], 0,4622 -0,02 [-0,07; 0,03], 0,4610
<i>Schwindelgefühl oder Benommenheit</i>						
GS1844	Verbesserung	40	25 (62,5)	29	11 (37,9)	2,73 [1,02; 7,31], 0,0461 1,65 [0,98; 2,78], 0,0617 0,25 [0,01; 0,48], 0,0377
	Verschlechterung	221	16 (7,2)	235	20 (8,5)	0,84 [0,42; 1,66], 0,6154 0,85 [0,45; 1,60], 0,6156 -0,01 [-0,06; 0,04], 0,6141

Studie		BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1878	Verbesserung	47	21 (44,7)	37	23 (62,2)	0,49 [0,20; 1,18], 0,1133 0,72 [0,48; 1,08], 0,1104 -0,17 [-0,39; 0,04], 0,1048
	Verschlechterung	215	21 (9,8)	217	19 (8,8)	1,13 [0,59; 2,16], 0,7169 1,12 [0,62; 2,01], 0,7170 0,01 [-0,04; 0,06], 0,7168
Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen						
GS1844	Verbesserung	64	28 (43,8)	65	25 (38,5)	1,24 [0,62; 2,51], 0,5418 1,14 [0,75; 1,72], 0,5423 0,05 [-0,12; 0,22], 0,5411
	Verschlechterung	197	21 (10,7)	200	29 (14,5)	0,70 [0,39; 1,28], 0,2505 0,74 [0,43; 1,24], 0,2516 -0,04 [-0,10; 0,03], 0,2476
GS1878	Verbesserung	69	31 (44,9)	53	23 (43,4)	1,06 [0,52; 2,19], 0,8660 1,04 [0,69; 1,55], 0,8662 0,02 [-0,16; 0,19], 0,8659
	Verschlechterung	193	35 (18,1)	200	19 (9,5)	2,11 [1,16; 3,84], 0,0144 1,91 [1,13; 3,22], 0,0153 0,09 [0,02; 0,15], 0,0126
Gedächtnisprobleme						
GS1844	Verbesserung	59	25 (42,4)	58	21 (36,2)	1,30 [0,62; 2,73], 0,4951 1,17 [0,74; 1,84], 0,4963 0,06 [-0,11; 0,24], 0,4938
	Verschlechterung	203	28 (13,8)	207	24 (11,6)	1,22 [0,68; 2,19], 0,5040 1,19 [0,71; 1,98], 0,5042 0,02 [-0,04; 0,09], 0,5036
GS1878	Verbesserung	65	18 (27,7)	53	25 (47,2)	0,43 [0,20; 0,92], 0,0302 0,59 [0,36; 0,95], 0,0315 -0,19 [-0,37; -0,02], 0,0273
	Verschlechterung	199	25 (12,6)	201	14 (7,0)	1,92 [0,97; 3,81], 0,0626 1,80 [0,97; 3,37], 0,0640 0,06 [0,00; 0,11], 0,0584

Studie		BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Übelkeit oder Erbrechen						
GS1844	Verbesserung	18	13 (72,2)	22	10 (45,5)	3,12 [0,83; 11,79], 0,0935 1,59 [0,93; 2,73], 0,0928 0,27 [-0,03; 0,56], 0,0738
	Verschlechterung	244	7 (2,9)	243	11 (4,5)	0,62 [0,24; 1,63], 0,3363 0,63 [0,25; 1,61], 0,3369 -0,02 [-0,05; 0,02], 0,3320
GS1878	Verbesserung	13	8 (61,5)	21	14 (66,7)	0,80 [0,19; 3,37], 0,7612 0,92 [0,55; 1,56], 0,7653 -0,05 [-0,38; 0,28], 0,7625
	Verschlechterung	250	17 (6,8)	232	8 (3,4)	2,04 [0,86; 4,83], 0,1035 1,97 [0,87; 4,48], 0,1050 0,03 [-0,01; 0,07], 0,0925
Diarrhoe oder loser Stuhlgang						
GS1844	Verbesserung	45	28 (62,2)	41	21 (51,2)	1,57 [0,66; 3,70], 0,3044 1,21 [0,83; 1,77], 0,3099 0,11 [-0,10; 0,32], 0,3010
	Verschlechterung	217	14 (6,5)	224	17 (7,6)	0,84 [0,40; 1,75], 0,6407 0,85 [0,43; 1,68], 0,6408 -0,01 [-0,06; 0,04], 0,6399
GS1878	Verbesserung	58	37 (63,8)	45	24 (53,3)	1,54 [0,70; 3,41], 0,2850 1,20 [0,86; 1,67], 0,2949 0,10 [-0,09; 0,30], 0,2835
	Verschlechterung	205	14 (6,8)	209	23 (11,0)	0,59 [0,30; 1,19], 0,1399 0,62 [0,33; 1,17], 0,1414 -0,04 [-0,10; 0,01], 0,1346
Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression						
GS1844	Verbesserung	76	37 (48,7)	64	24 (37,5)	1,58 [0,80; 3,11], 0,1847 1,30 [0,88; 1,92], 0,1914 0,11 [-0,05; 0,28], 0,1797
	Verschlechterung	188	22 (11,7)	201	42 (20,9)	0,50 [0,29; 0,88], 0,0157 0,56 [0,35; 0,90], 0,0170 -0,09 [-0,16; -0,02], 0,0131

Studie		BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1878	Verbesserung	83	34 (41,0)	74	38 (51,4)	0,66 [0,35; 1,24], 0,1931 0,80 [0,57; 1,12], 0,1932 -0,10 [-0,26; 0,05], 0,1903
	Verschlechterung	180	21 (11,7)	180	22 (12,2)	0,95 [0,50; 1,79], 0,8709 0,95 [0,54; 1,67], 0,8709 -0,01 [-0,07; 0,06], 0,8709
Gefühl der Nervosität oder Angst						
GS1844	Verbesserung	70	33 (47,1)	66	25 (37,9)	1,46 [0,74; 2,90], 0,2757 1,24 [0,84; 1,85], 0,2791 0,09 [-0,07; 0,26], 0,2724
	Verschlechterung	193	25 (13,0)	200	35 (17,5)	0,70 [0,40; 1,22], 0,2118 0,74 [0,46; 1,19], 0,2131 -0,05 [-0,12; 0,03], 0,2084
GS1878	Verbesserung	73	30 (41,1)	60	27 (45,0)	0,85 [0,43; 1,70], 0,6508 0,91 [0,62; 1,35], 0,6500 -0,04 [-0,21; 0,13], 0,6508
	Verschlechterung	190	31 (16,3)	192	28 (14,6)	1,14 [0,66; 1,99], 0,6396 1,12 [0,70; 1,79], 0,6397 0,02 [-0,06; 0,09], 0,6394
Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen						
GS1844	Verbesserung	97	41 (42,3)	91	45 (49,5)	0,75 [0,42; 1,33], 0,3236 0,85 [0,63; 1,17], 0,3239 -0,07 [-0,21; 0,07], 0,3221
	Verschlechterung	165	28 (17,0)	173	47 (27,2)	0,55 [0,32; 0,93], 0,0252 0,62 [0,41; 0,95], 0,0268 -0,10 [-0,19; -0,01], 0,0225
GS1878	Verbesserung	87	34 (39,1)	77	23 (29,9)	1,51 [0,79; 2,89], 0,2175 1,31 [0,85; 2,01], 0,2219 0,09 [-0,05; 0,24], 0,2125
	Verschlechterung	177	37 (20,9)	177	28 (15,8)	1,41 [0,82; 2,42], 0,2179 1,32 [0,85; 2,06], 0,2191 0,05 [-0,03; 0,13], 0,2157

Studie		BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz						
GS1844	Verbesserung	56	28 (50,0)	43	21 (48,8)	1,05 [0,47; 2,32], 0,9087 1,02 [0,68; 1,53], 0,9088 0,01 [-0,19; 0,21], 0,9087
	Verschlechterung	206	31 (15,0)	222	35 (15,8)	0,95 [0,56; 1,60], 0,8374 0,95 [0,61; 1,49], 0,8374 -0,01 [-0,08; 0,06], 0,8372
GS1878	Verbesserung	69	43 (62,3)	47	23 (48,9)	1,73 [0,81; 3,66], 0,1545 1,27 [0,90; 1,80], 0,1695 0,13 [-0,05; 0,32], 0,1518
	Verschlechterung	193	27 (14,0)	207	28 (13,5)	1,04 [0,59; 1,84], 0,8931 1,03 [0,63; 1,69], 0,8931 0,00 [-0,06; 0,07], 0,8931
Husten oder Atemprobleme						
GS1844	Verbesserung	44	28 (63,6)	36	20 (55,6)	1,40 [0,57; 3,44], 0,4636 1,15 [0,79; 1,65], 0,4692 0,08 [-0,13; 0,30], 0,4629
	Verschlechterung	217	26 (12,0)	224	30 (13,4)	0,88 [0,50; 1,54], 0,6565 0,89 [0,55; 1,46], 0,6566 -0,01 [-0,08; 0,05], 0,6560
GS1878	Verbesserung	35	25 (71,4)	27	16 (59,3)	1,72 [0,59; 4,97], 0,3174 1,21 [0,83; 1,76], 0,3308 0,12 [-0,12; 0,36], 0,3167
	Verschlechterung	229	27 (11,8)	228	21 (9,2)	1,32 [0,72; 2,41], 0,3695 1,28 [0,75; 2,20], 0,3701 0,03 [-0,03; 0,08], 0,3679
Kopfschmerzen						
GS1844	Verbesserung	57	30 (52,6)	41	20 (48,8)	1,17 [0,52; 2,61], 0,7068 1,08 [0,72; 1,61], 0,7088 0,04 [-0,16; 0,24], 0,7066
	Verschlechterung	204	20 (9,8)	220	23 (10,5)	0,93 [0,49; 1,75], 0,8245 0,94 [0,53; 1,66], 0,8246 -0,01 [-0,06; 0,05], 0,8243

Studie		BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1878	Verbesserung	53	26 (49,1)	48	23 (47,9)	1,05 [0,48; 2,29], 0,9089 1,02 [0,68; 1,53], 0,9089 0,01 [-0,18; 0,21], 0,9089
	Verschlechterung	211	26 (12,3)	206	23 (11,2)	1,12 [0,62; 2,03], 0,7138 1,10 [0,65; 1,87], 0,7139 0,01 [-0,05; 0,07], 0,7135
Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmacksempfinden						
GS1844	Verbesserung	27	15 (55,6)	16	6 (37,5)	2,08 [0,59; 7,38], 0,2555 1,48 [0,72; 3,03], 0,2826 0,18 [-0,12; 0,48], 0,2418
	Verschlechterung	233	5 (2,1)	244	11 (4,5)	0,46 [0,16; 1,36], 0,1613 0,48 [0,17; 1,35], 0,1625 -0,02 [-0,06; 0,01], 0,1479
GS1878	Verbesserung	26	15 (57,7)	27	16 (59,3)	0,94 [0,31; 2,80], 0,9079 0,97 [0,62; 1,53], 0,9079 -0,02 [-0,28; 0,25], 0,9079
	Verschlechterung	236	17 (7,2)	228	13 (5,7)	1,28 [0,61; 2,71], 0,5117 1,26 [0,63; 2,54], 0,5120 0,02 [-0,03; 0,06], 0,5098
Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch						
GS1844	Verbesserung	56	30 (53,6)	60	29 (48,3)	1,23 [0,59; 2,56], 0,5730 1,11 [0,78; 1,58], 0,5728 0,05 [-0,13; 0,23], 0,5723
	Verschlechterung	204	25 (12,3)	199	18 (9,0)	1,40 [0,74; 2,66], 0,2984 1,35 [0,76; 2,40], 0,2994 0,03 [-0,03; 0,09], 0,2953
GS1878	Verbesserung	58	31 (53,4)	57	27 (47,4)	1,28 [0,61; 2,65], 0,5147 1,13 [0,78; 1,62], 0,5157 0,06 [-0,12; 0,24], 0,5136
	Verschlechterung	205	33 (16,1)	198	24 (12,1)	1,39 [0,79; 2,45], 0,2535 1,33 [0,82; 2,16], 0,2547 0,04 [-0,03; 0,11], 0,2504

Studie		BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Muskel- oder Gelenkschmerzen						
GS1844	Verbesserung	82	36 (43,9)	72	31 (43,1)	1,04 [0,55; 1,96], 0,9158 1,02 [0,71; 1,46], 0,9158 0,01 [-0,15; 0,17], 0,9157
	Verschlechterung	181	29 (16,0)	186	23 (12,4)	1,35 [0,75; 2,44], 0,3164 1,30 [0,78; 2,15], 0,3171 0,04 [-0,03; 0,11], 0,3153
GS1878	Verbesserung	79	33 (41,8)	58	22 (37,9)	1,17 [0,59; 2,35], 0,6505 1,10 [0,72; 1,68], 0,6524 0,04 [-0,13; 0,20], 0,6494
	Verschlechterung	183	36 (19,7)	196	28 (14,3)	1,47 [0,86; 2,52], 0,1634 1,38 [0,88; 2,16], 0,1643 0,05 [-0,02; 0,13], 0,1626
Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung						
GS1844	Verbesserung	51	21 (41,2)	62	26 (41,9)	0,97 [0,46; 2,06], 0,9351 0,98 [0,63; 1,52], 0,9351 -0,01 [-0,19; 0,17], 0,9351
	Verschlechterung	211	24 (11,4)	197	21 (10,7)	1,08 [0,58; 2,00], 0,8179 1,07 [0,61; 1,85], 0,8180 0,01 [-0,05; 0,07], 0,8177
GS1878	Verbesserung	68	34 (50,0)	52	27 (51,9)	0,93 [0,45; 1,91], 0,8346 0,96 [0,68; 1,37], 0,8342 -0,02 [-0,20; 0,16], 0,8346
	Verschlechterung	196	24 (12,2)	203	23 (11,3)	1,09 [0,59; 2,01], 0,7769 1,08 [0,63; 1,85], 0,7769 0,01 [-0,05; 0,07], 0,7770
Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme						
GS1844	Verbesserung	69	24 (34,8)	61	30 (49,2)	0,55 [0,27; 1,12], 0,0978 0,71 [0,47; 1,07], 0,0991 -0,14 [-0,31; 0,02], 0,0939
	Verschlechterung	192	29 (15,1)	199	26 (13,1)	1,18 [0,67; 2,10], 0,5624 1,16 [0,71; 1,89], 0,5625 0,02 [-0,05; 0,09], 0,5624

Studie		BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS1878	Verbesserung	63	30 (47,6)	52	28 (53,8)	0,78 [0,37; 1,63], 0,5065 0,88 [0,62; 1,27], 0,5047 -0,06 [-0,25; 0,12], 0,5053
	Verschlechterung	201	28 (13,9)	203	24 (11,8)	1,21 [0,67; 2,16], 0,5275 1,18 [0,71; 1,96], 0,5277 0,02 [-0,04; 0,09], 0,5270
Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom						
GS1844	Verbesserung	33	18 (54,5)	21	16 (76,2)	0,38 [0,11; 1,26], 0,1138 0,72 [0,48; 1,06], 0,0953 -0,22 [-0,47; 0,03], 0,0885
	Verschlechterung	228	13 (5,7)	239	11 (4,6)	1,25 [0,55; 2,86], 0,5914 1,24 [0,57; 2,71], 0,5915 0,01 [-0,03; 0,05], 0,5915
GS1878	Verbesserung	27	19 (70,4)	31	20 (64,5)	1,31 [0,43; 3,95], 0,6360 1,09 [0,76; 1,56], 0,6343 0,06 [-0,18; 0,30], 0,6339
	Verschlechterung	235	11 (4,7)	224	7 (3,1)	1,52 [0,58; 4,00], 0,3938 1,50 [0,59; 3,80], 0,3944 0,02 [-0,02; 0,05], 0,3881
Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare						
GS1844	Verbesserung	21	11 (52,4)	17	9 (52,9)	0,98 [0,27; 3,52], 0,9726 0,99 [0,54; 1,81], 0,9725 -0,01 [-0,32; 0,31], 0,9726
	Verschlechterung	240	14 (5,8)	243	15 (6,2)	0,94 [0,44; 2,00], 0,8752 0,94 [0,47; 1,91], 0,8752 0,00 [-0,05; 0,04], 0,8752
GS1878	Verbesserung	27	13 (48,1)	19	10 (52,6)	0,84 [0,26; 2,71], 0,7647 0,91 [0,51; 1,63], 0,7631 -0,04 [-0,34; 0,25], 0,7643
	Verschlechterung	235	8 (3,4)	236	5 (2,1)	1,63 [0,52; 5,05], 0,3988 1,61 [0,53; 4,84], 0,3992 0,01 [-0,02; 0,04], 0,3943
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid						

Studie GS1844

Die Responderanalyse des HIV-SI zeigt für die Items Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression und Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen je einen signifikanten Vorteil von BIC/FTC/TAF gegenüber SBR (RR [95%-KI]: 0,56 [0,35; 0,90], p=0,0170 bzw. 0,62 [0,41; 0,95], p=0,0268). Im BIC/FTC/TAF-Arm wurde für 11,7% bzw. 17,0% der Patienten eine Verschlechterung berichtet. Im SBR-Arm verschlechterten sich 20,9% bzw. 27,2% der Patienten

Für alle anderen Items zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (siehe Tabelle 4-156).

Studie GS1878

Für die Items Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen und Gedächtnisprobleme zeigte die Responderanalyse des HIV-SI je einen signifikanten Nachteil von BIC/FTC/TAF gegenüber SBR. Dabei zeigte sich für das Item Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen im Behandlungsarm BIC/FTC/TAF bei 18,1% der Patienten eine Verschlechterung und bei 9,5% der Patienten im Vergleichsarm (RR [95%-KI]: 1,91 [1,13; 3,22], p=0,0153). Für das Item Gedächtnisprobleme wurde im BIC/FTC/TAF-Arm für 27,7% der Patienten eine Verbesserung berichtet. Im SBR-Arm verbesserten sich 47,2% der Patienten (RR [95%-KI]: 0,59 [0,36; 0,95], p=0,0315).

Für alle anderen Items zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (siehe Tabelle 4-156).

Unerwünschte Ereignisse anhand des UCLA SCTC GIT

Tabelle 4-157: Ergebnisse aus der Responderanalyse zu UE anhand des UCLA SCTC GIT aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie		BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
UCLA SCTC GIT Gesamtscore						
GS1878	Verbesserung	35	16 (45,7)	26	14 (53,8)	0,72 [0,26; 2,00], 0,5303 0,85 [0,51; 1,41], 0,5267 -0,08 [-0,33; 0,17], 0,5285
	Verschlechterung	207	9 (4,3)	202	13 (6,4)	0,66 [0,28; 1,58], 0,3523 0,68 [0,30; 1,55], 0,3529 -0,02 [-0,06; 0,02], 0,3500

Studie		BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Reflux						
GS1878	Verbesserung	25	11 (44,0)	17	9 (52,9)	0,70 [0,20; 2,41], 0,5696 0,83 [0,44; 1,56], 0,5647 -0,09 [-0,40; 0,22], 0,5679
	Verschlechterung	229	23 (10,0)	218	10 (4,6)	2,32 [1,08; 5,00], 0,0313 2,19 [1,07; 4,49], 0,0326 0,05 [0,01; 0,10], 0,0253
Völlegefühl						
GS1878	Verbesserung	36	20 (55,6)	24	13 (54,2)	1,06 [0,37; 2,99], 0,9156 1,03 [0,64; 1,64], 0,9159 0,01 [-0,24; 0,27], 0,9157
	Verschlechterung	222	21 (9,5)	217	15 (6,9)	1,41 [0,71; 2,81], 0,3327 1,37 [0,72; 2,58], 0,3334 0,03 [-0,03; 0,08], 0,3295
Wäscheverschmutzung						
GS1878	Verbesserung	7	6 (85,7)	2	2 (100)	0,87 [0,03; 29,20], 0,9364 0,98 [0,53; 1,79], 0,9347 -0,14 [-0,64; 0,36], 0,5762
	Verschlechterung	245	2 (0,8)	238	2 (0,8)	0,97 [0,14; 6,95], 0,9768 0,97 [0,14; 6,84], 0,9768 0,00 [-0,02; 0,02], 0,9768
Diarrhoe						
GS1878	Verbesserung	118	71 (60,2)	94	35 (37,2)	2,55 [1,46; 4,45], 0,0010 1,62 [1,20; 2,18], 0,0018 0,23 [0,10; 0,36], 0,0006
	Verschlechterung	139	30 (21,6)	149	43 (28,9)	0,68 [0,40; 1,16], 0,1572 0,75 [0,50; 1,12], 0,1597 -0,07 [-0,17; 0,03], 0,1532
Soziale Aktivitäten						
GS1878	Verbesserung	33	18 (54,5)	20	12 (60,0)	0,80 [0,26; 2,47], 0,6979 0,91 [0,57; 1,46], 0,6938 -0,05 [-0,33; 0,22], 0,6962
	Verschlechterung	223	15 (6,7)	222	21 (9,5)	0,69 [0,35; 1,38], 0,2926 0,71 [0,38; 1,34], 0,2934 -0,03 [-0,08; 0,02], 0,2900

Studie		BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Emotionales Wohlbefinden						
GS1878	Verbesserung	31	14 (45,2)	17	7 (41,2)	1,18 [0,36; 3,90], 0,7902 1,10 [0,55; 2,18], 0,7924 0,04 [-0,25; 0,33], 0,7893 1,15 [0,41; 3,22], 0,7930
	Verschlechterung	227	8 (3,5)	227	7 (3,1)	1,14 [0,42; 3,10], 0,7930 0,00 [-0,03; 0,04], 0,7929
Verstopfung						
GS1878	Verbesserung	75	39 (52,0)	66	33 (50,0)	1,08 [0,56; 2,10], 0,8126 1,04 [0,75; 1,44], 0,8129 0,02 [-0,15; 0,19], 0,8126 2,01 [1,13; 3,58], 0,0173
	Verschlechterung	181	40 (22,1)	170	21 (12,4)	1,79 [1,10; 2,91], 0,0187 0,10 [0,02; 0,18], 0,0145
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid, UCLA SCTC GIT=University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract						

Studie GS1878

Die Responderanalyse des UCLA SCTC GIT zeigt für die Domänen Reflux, Diarrhoe und Verstopfung je einen signifikanten Behandlungsunterschied. Dabei zeigten sich für die Domänen Reflux und Verstopfung im Behandlungsarm BIC/FTC/TAF bei 10,0% bzw. 22,1% der Patienten eine Verschlechterung und bei 4,6% bzw. 12,4% der Patienten im Vergleichsarm. Die Behandlungsunterschiede sind statistisch signifikant zuungunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 2,19 [1,07; 4,49], p=0,0326 bzw. 1,79 [1,10; 2,91], p=0,0187). Für die Domäne Diarrhoe wurde im BIC/FTC/TAF-Arm für 60,2% der Patienten eine Verbesserung berichtet. Im SBR-Arm verbesserten sich 37,2%, sodass ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von BIC/FTC/TAF besteht (RR [95%-KI]: 1,62 [1,20; 2,18], p=0,0018).

Für alle anderen Domänen sowie für den Gesamtscore des UCLA SCTC GIT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen (siehe Tabelle 4-157).

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 unterschiedlicher Vergleichstherapien wird keine Meta-Analyse der beiden Studien zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten durchgeführt.

Die Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten zeigen hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich der Studien- bzw. Zielpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoptimalisierungen, etc.) sind sich diese Studien sehr ähnlich, sodass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können. Dies auch vor dem Hintergrund, dass SBR unabhängig von den konkret fortgeführten Wirkstoffen die zVT darstellt und entsprechend auch der Vergleich von BIC/FTC/TAF mit unterschiedlichen Wirkstoffen als klinisch homogene Fragestellung anzusehen ist. Da Ergebnisse zu UE anhand des HIV-SI nur in den Studien GS1844 und GS1878 vorliegen, wird hier eine Meta-Analyse dieser beiden Studien durchgeführt. Eine Meta-Analyse der UE anhand des UCLA SCTC GIT kann nicht durchgeführt werden, da hierfür nur Ergebnisse aus der Studie GS1878 vorliegen. Alle weiteren Sicherheitsendpunkte wurden in allen Studien erfasst, sodass eine Meta-Analyse auf Basis der drei Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten durchgeführt werden kann. Für UE, die lediglich in einer Studie auftraten (z. B. Malaria [PT] und Virusinfektion der Atemwege [PT] in Studie GS1961), kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen zu antiretroviral vorbehandelten Patienten, wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation zur Zusatznutzenableitung nicht herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen basierend auf beiden Studien durchgeführt.

Grundsätzlich gilt bei statistisch signifikanter Heterogenität, dass im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen wird, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

Meta-Analyse (antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Mortalität

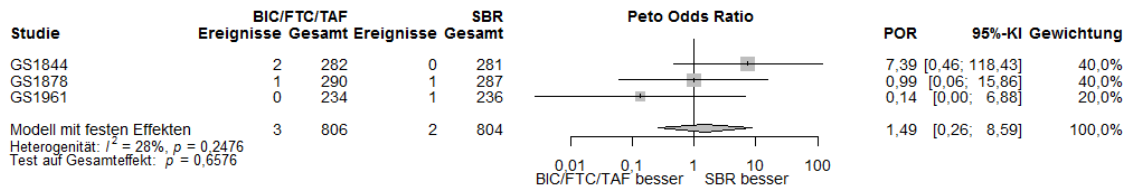


Abbildung 43: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

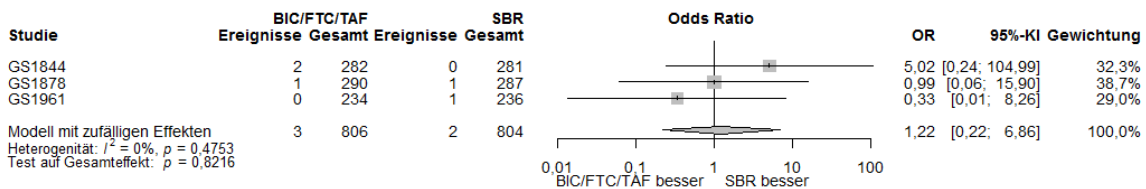


Abbildung 44: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

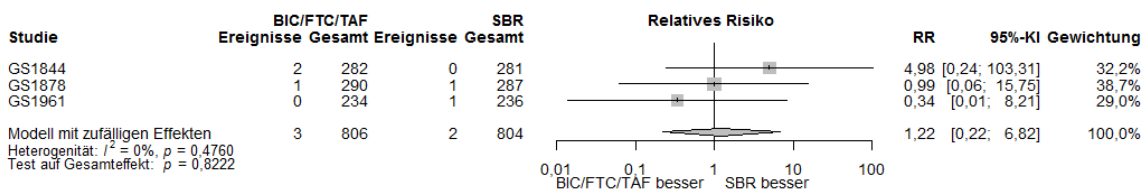


Abbildung 45: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu Mortalität zu Woche 48 zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,2476$; $I^2=28\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,49 [0,26; 8,59], $p=0,6576$). Auch unter Verwendung des OR (siehe

Abbildung 44) bzw. RR (siehe Abbildung 45) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Ergänzend dargestellt: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

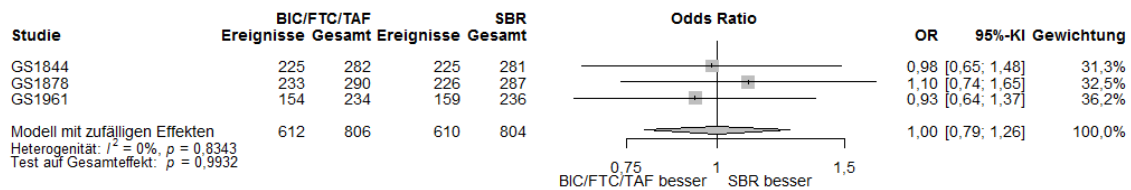


Abbildung 46: Meta-Analyse zu Gesamtrate UE aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

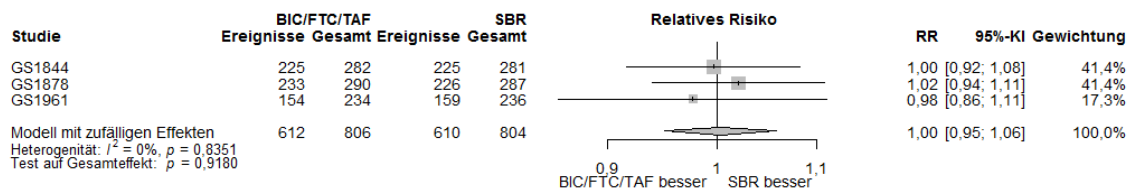


Abbildung 47: Meta-Analyse zu Gesamtrate UE aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Gesamtrate UE** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,8351$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,95; 1,06], $p=0,9180$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 47).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

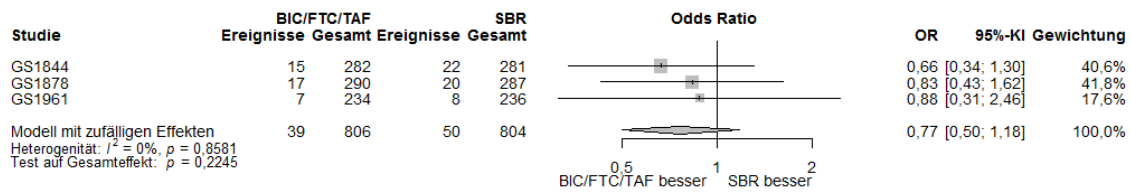


Abbildung 48: Meta-Analyse zu SUE aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

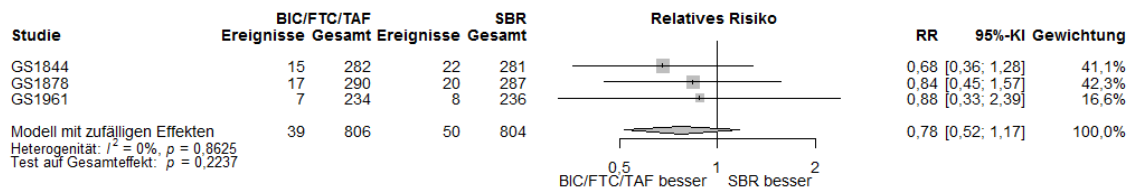


Abbildung 49: Meta-Analyse zu SUE aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu SUE zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,8625$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,78 [0,52; 1,17], $p=0,2237$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 48).

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

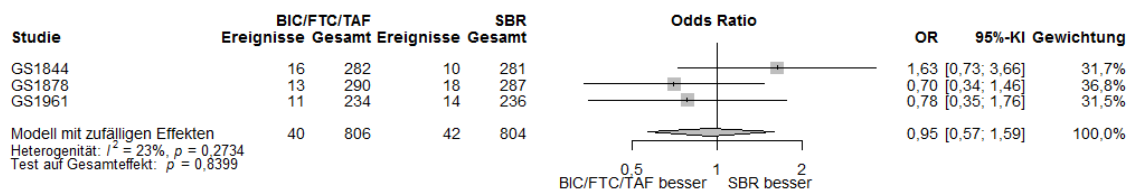


Abbildung 50: Meta-Analyse zu UE Grad 3-4 aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

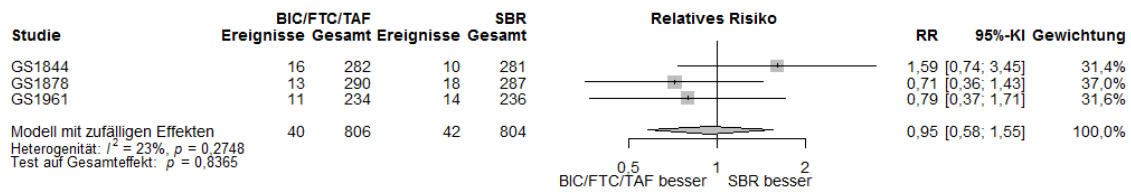


Abbildung 51: Meta-Analyse zu UE Grad 3-4 aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **UE Grad 3-4** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,2748$; $I^2=23\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,58; 1,55], $p=0,8365$). Ein ähnliches Bild zeigt die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 50). Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

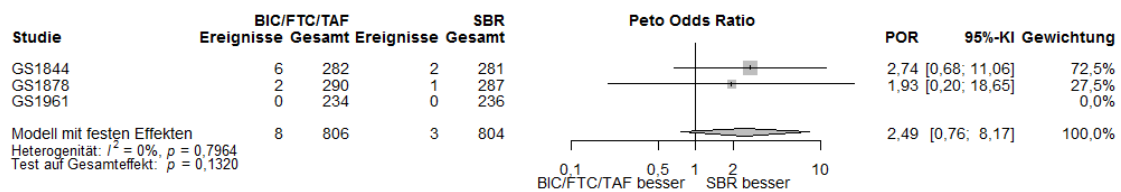


Abbildung 52: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

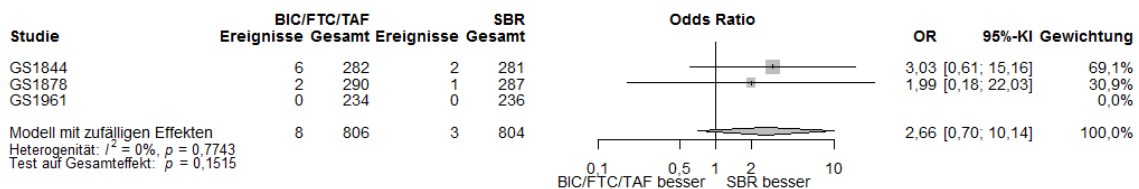


Abbildung 53: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

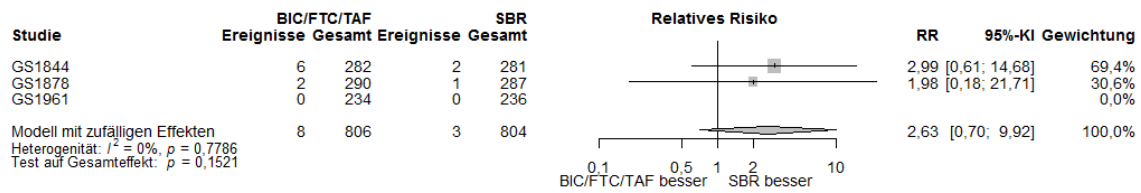


Abbildung 54: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Therapieabbrüche aufgrund von UE** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,7964$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 2,49 [0,76; 8,17], $p=0,1320$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 53) und RR (siehe Abbildung 54).

Unerwünschte Ereignisse bei $\geq 3\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm in mindestens einer der Studien

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

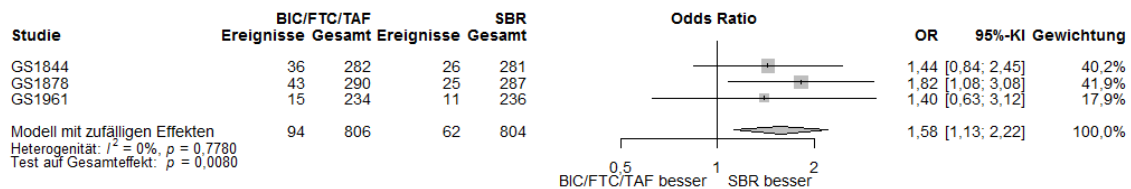


Abbildung 55: Meta-Analyse zu Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

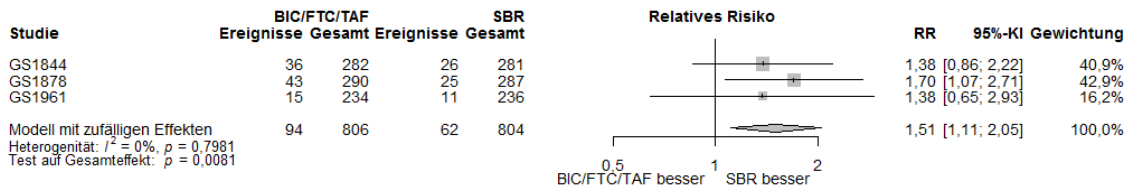


Abbildung 56: Meta-Analyse zu Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,7981$; $I^2=0\%$) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,51 [1,11; 2,05], $p=0,0081$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 55).

Fatigue (PT)

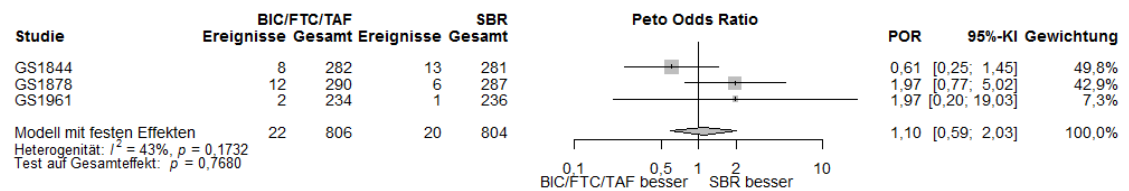


Abbildung 57: Meta-Analyse zu Fatigue (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

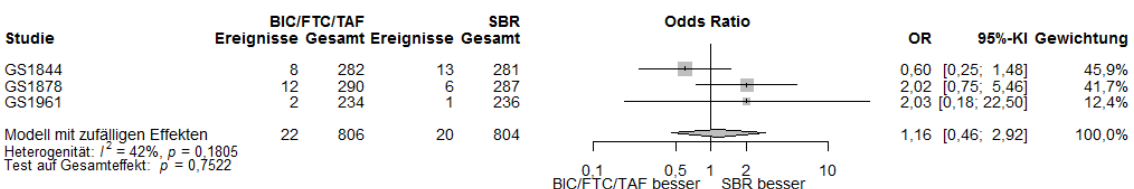


Abbildung 58: Meta-Analyse zu Fatigue (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

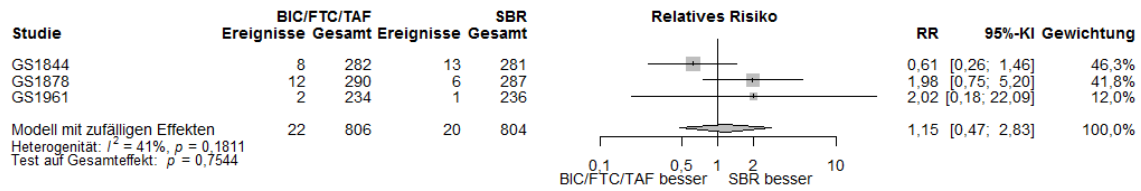


Abbildung 59: Meta-Analyse zu Fatigue (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Fatigue (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,1732$; $I^2=43\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,10 [0,59; 2,03], $p=0,7680$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 58) und RR (siehe Abbildung 59).

Pyrexie (PT)

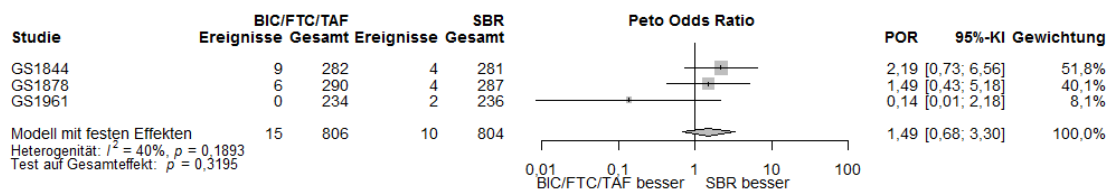


Abbildung 60: Meta-Analyse zu Pyrexie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

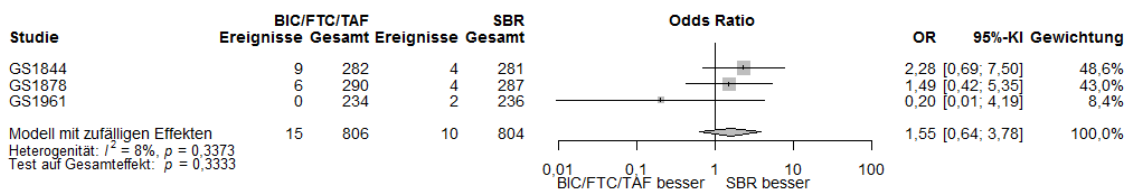


Abbildung 61: Meta-Analyse zu Pyrexie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

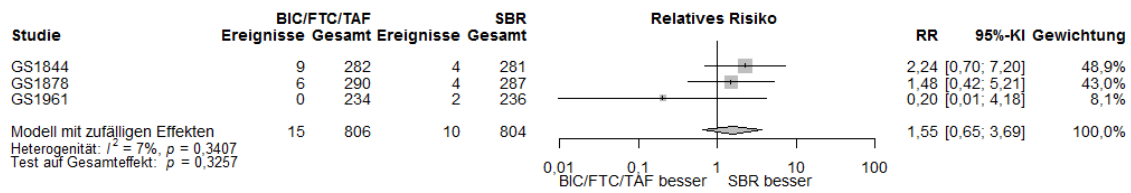


Abbildung 62: Meta-Analyse zu Pyrexie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Pyrexie (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,1893$; $I^2=40\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,49 [0,68; 3,30], $p=0,3195$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 61) und RR (siehe Abbildung 62).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

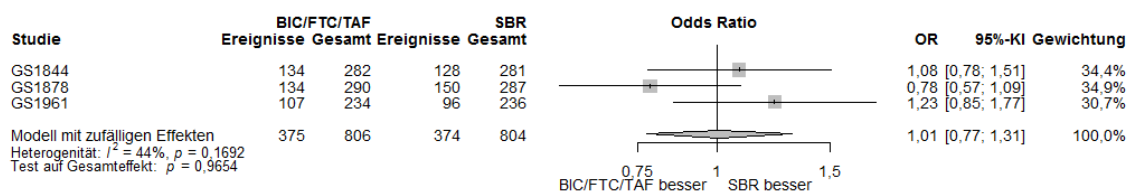


Abbildung 63: Meta-Analyse zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

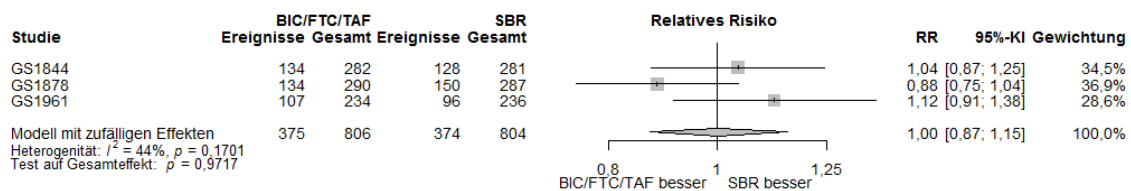


Abbildung 64: Meta-Analyse zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,1701$; $I^2=44\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,87; 1,15], $p=0,9717$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 63). Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Bronchitis (PT)

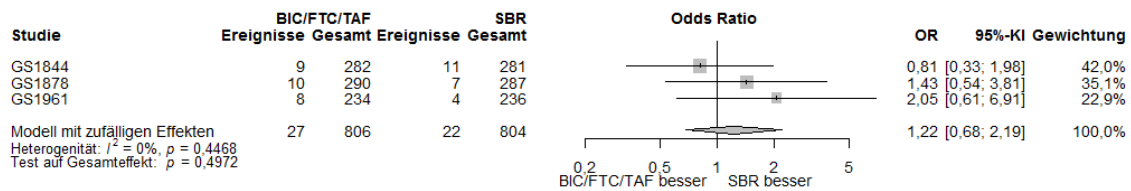


Abbildung 65: Meta-Analyse zu Bronchitis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

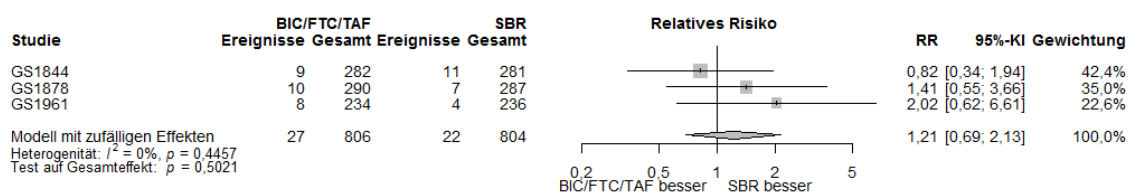


Abbildung 66: Meta-Analyse zu Bronchitis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Bronchitis (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,4457$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,21 [0,69; 2,13], $p=0,5021$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 65).

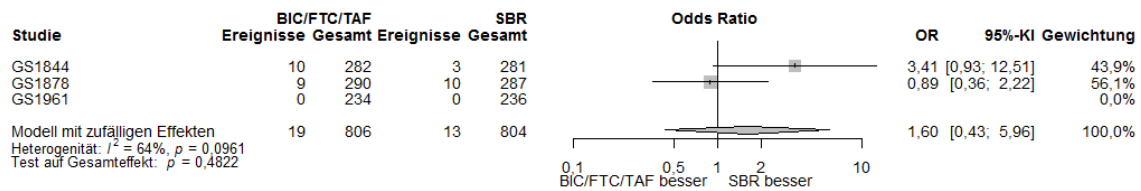
Syphilis (PT)

Abbildung 67: Meta-Analyse zu Syphilis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

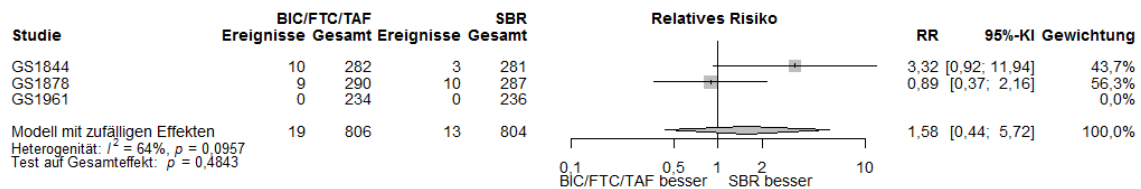


Abbildung 68: Meta-Analyse zu Syphilis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Syphilis (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,0957$; $I^2=64\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,58 [0,44; 5,72], $p=0,4843$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 67).

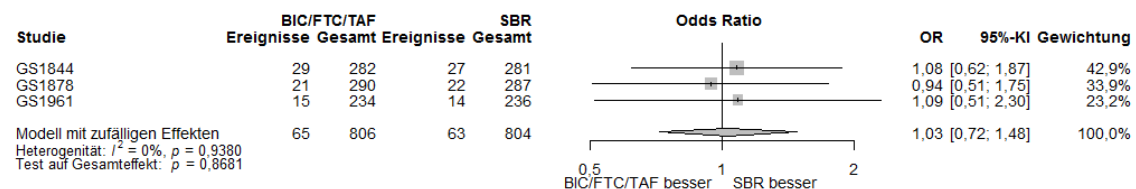
Infektion der oberen Atemwege (PT)

Abbildung 69: Meta-Analyse zu Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

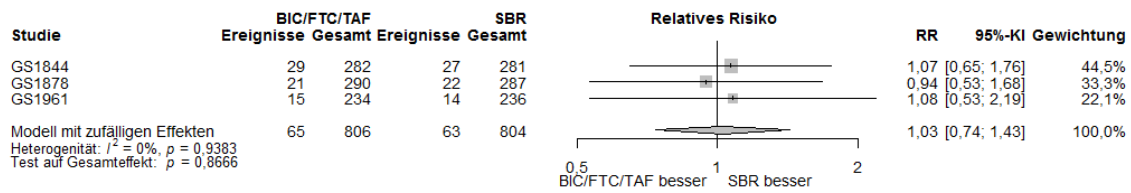


Abbildung 70: Meta-Analyse zu Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Infektion der oberen Atemwege (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,9383$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,03 [0,74; 1,43], $p=0,8666$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 69).

Nasopharyngitis (PT)

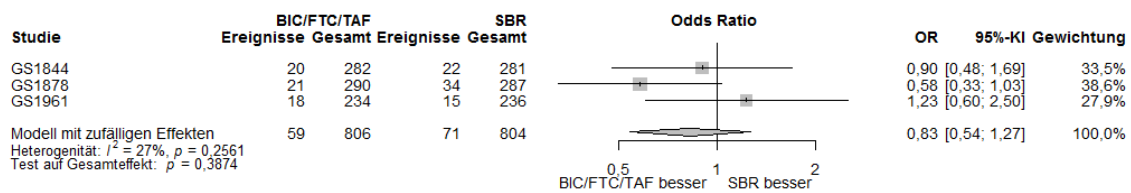


Abbildung 71: Meta-Analyse zu Nasopharyngitis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

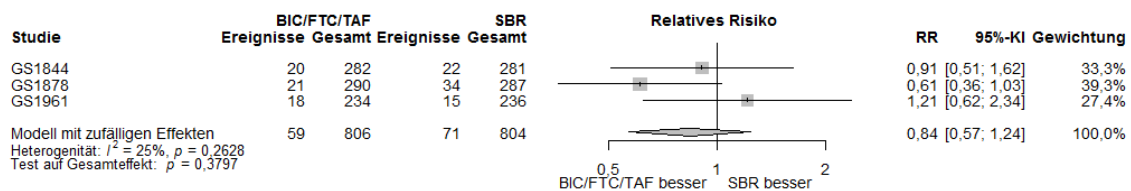


Abbildung 72: Meta-Analyse zu Nasopharyngitis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Nasopharyngitis (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,2628$; $I^2=25\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,84 [0,57; 1,24], $p=0,3797$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 71).

Gonorrhoe (PT)

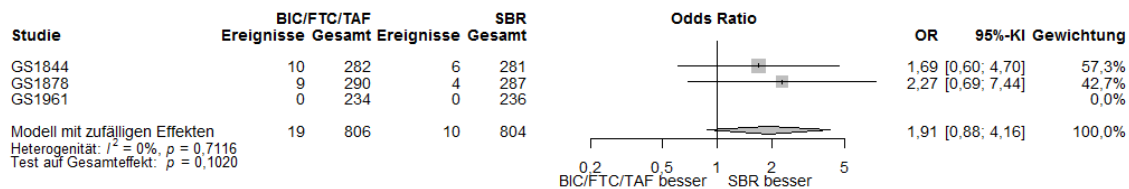


Abbildung 73: Meta-Analyse zu Gonorrhoe (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

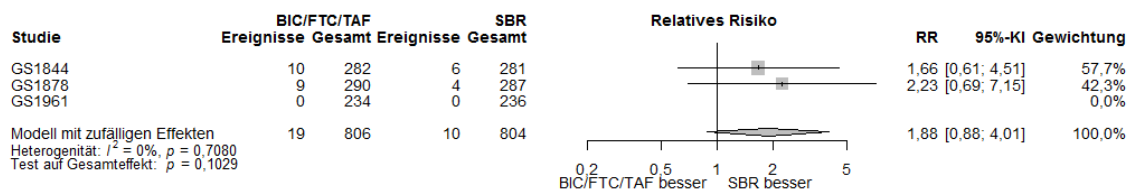


Abbildung 74: Meta-Analyse zu Gonorrhoe (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Gonorrhoe (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,7080$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,88 [0,88; 4,01], $p=0,1029$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 73).

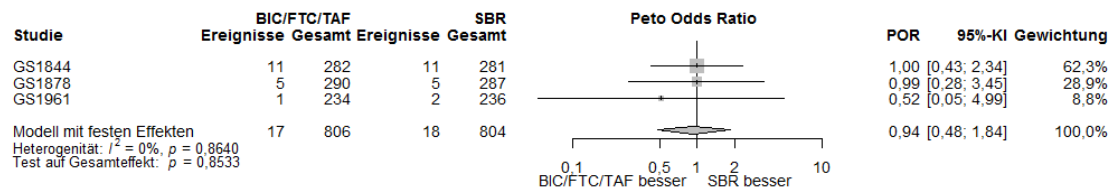
Sinusitis (PT)

Abbildung 75: Meta-Analyse zu Sinusitis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

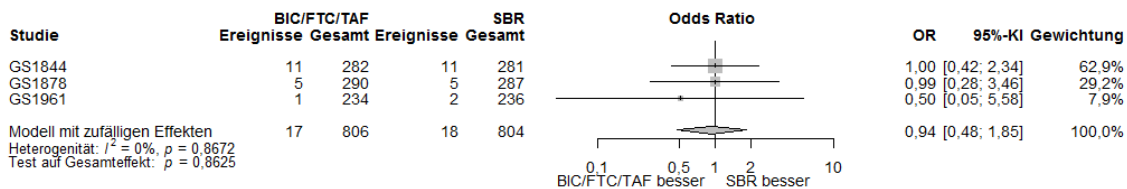


Abbildung 76: Meta-Analyse zu Sinusitis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

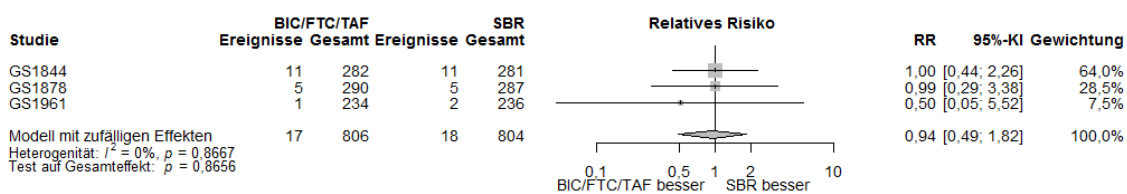


Abbildung 77: Meta-Analyse zu Sinusitis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Sinusitis (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,8640$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,94 [0,48; 1,84], $p=0,8533$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 76) und RR (siehe Abbildung 77).

Grippe (PT)

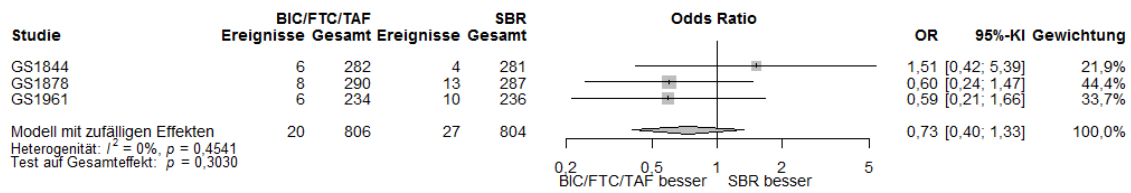


Abbildung 78: Meta-Analyse zu Grippe (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

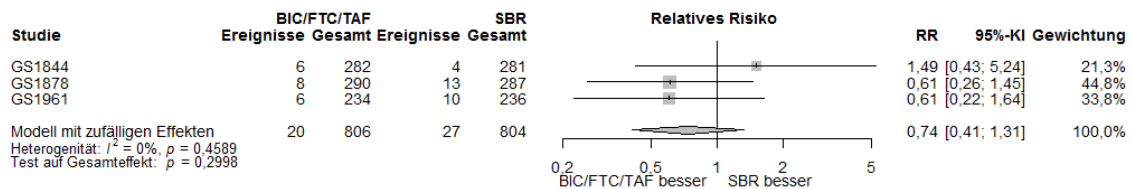


Abbildung 79: Meta-Analyse zu Grippe (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Grippe (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,4589$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,74 [0,41; 1,31], $p=0,2998$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 78).

Pharyngitis (PT)

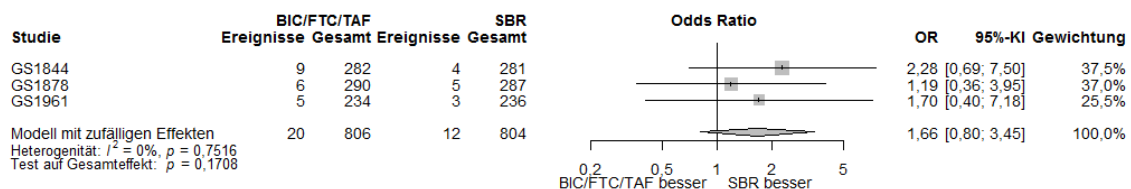


Abbildung 80: Meta-Analyse zu Pharyngitis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

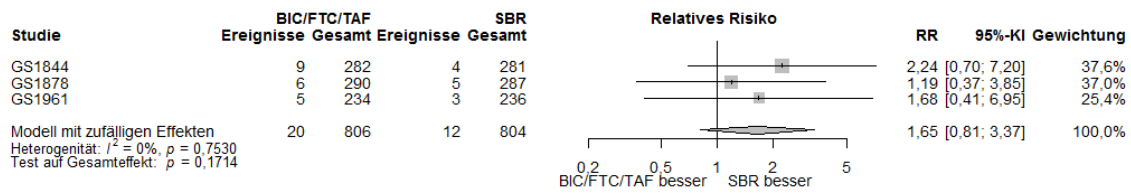


Abbildung 81: Meta-Analyse zu Pharyngitis (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Pharyngitis (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,7530$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,65 [0,81; 3,37], $p=0,1714$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 80).

Vulvovaginale Candidose (PT)

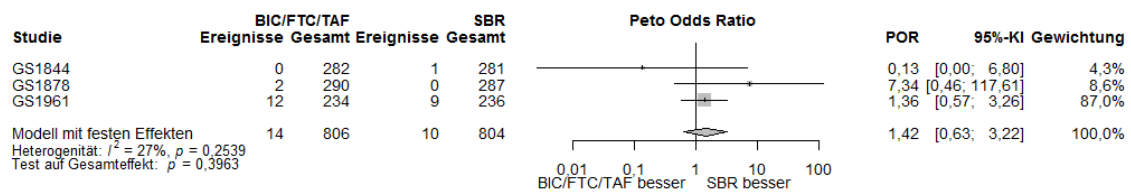


Abbildung 82: Meta-Analyse zu Vulvovaginale Candidose (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

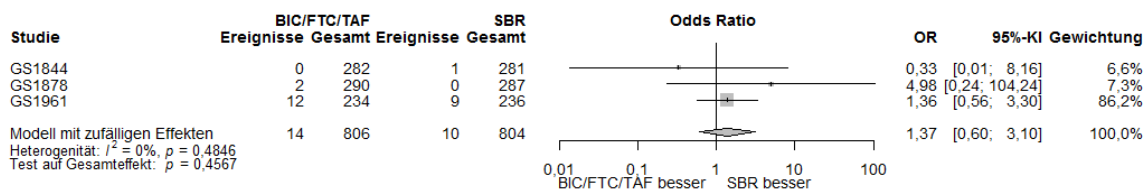


Abbildung 83: Meta-Analyse zu Vulvovaginale Candidose (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

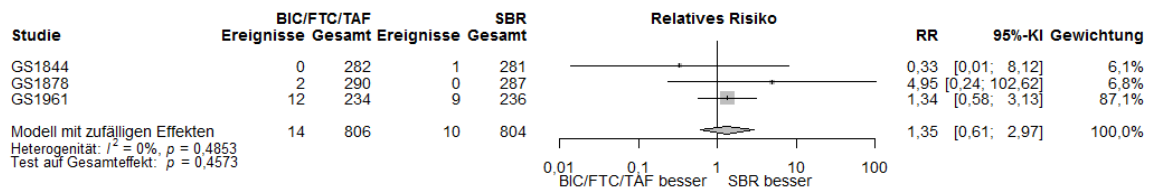


Abbildung 84: Meta-Analyse zu Vulvovaginale Candidose (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Vulvovaginale Candidose (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,3963$; $I^2=27\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,42 [0,63; 3,22], $p=0,3963$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 83) und RR (siehe Abbildung 84).

Harnwegsinfekt (PT)

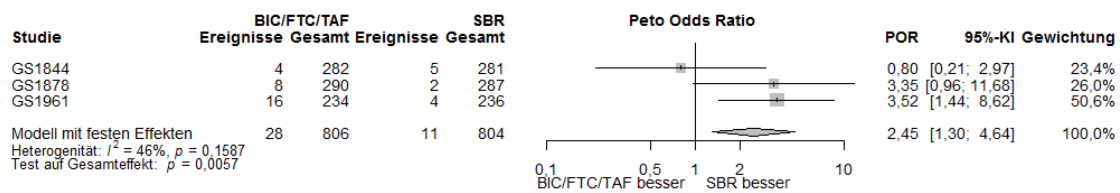


Abbildung 85: Meta-Analyse zu Harnwegsinfekt (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

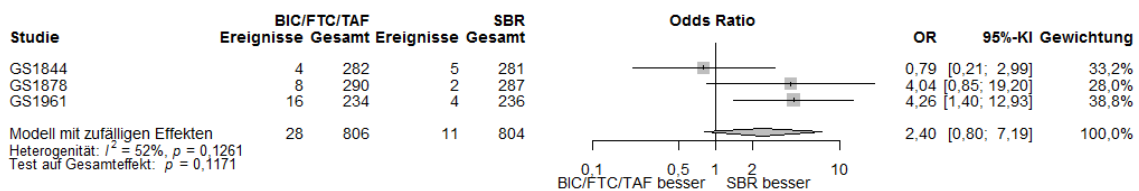


Abbildung 86: Meta-Analyse zu Harnwegsinfekt (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

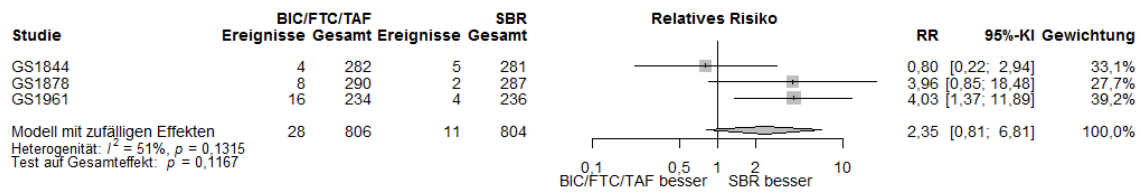


Abbildung 87: Meta-Analyse zu Harnwegsinfekt (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Harnwegsinfekt (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,1587$; $I^2=46\%$) – ein statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 2,45 [1,30; 4,64], $p=0,0057$). In der Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 86) und RR (siehe Abbildung 87) ist der Unterschied zwischen den Behandlungen nicht statistisch signifikant.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

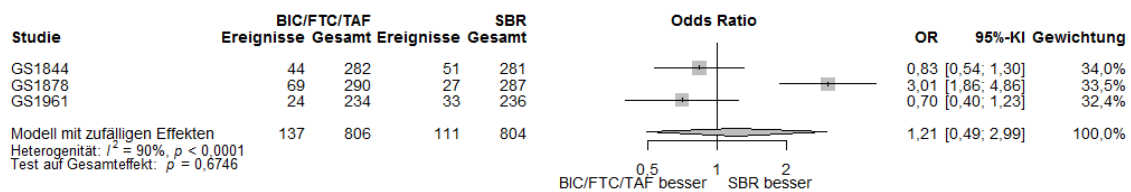


Abbildung 88: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

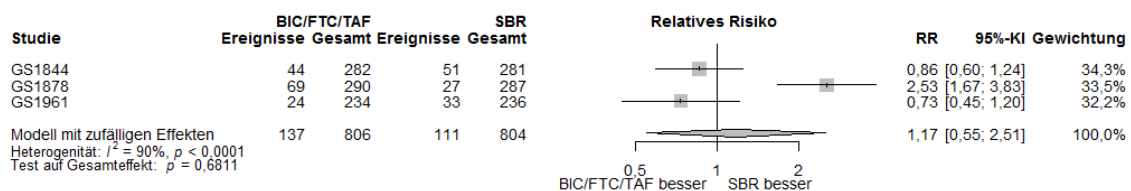


Abbildung 89: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** zeigt – bei heterogener Datenlage ($p < 0,0001$; $I^2 = 90\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,17 [0,55; 2,51], $p = 0,6811$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 88). Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Kopfschmerz (PT)

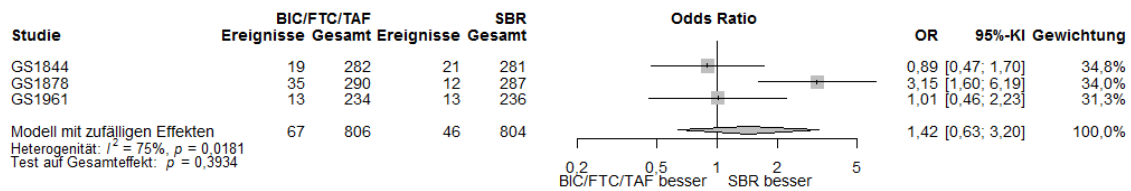


Abbildung 90: Meta-Analyse zu Kopfschmerz (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

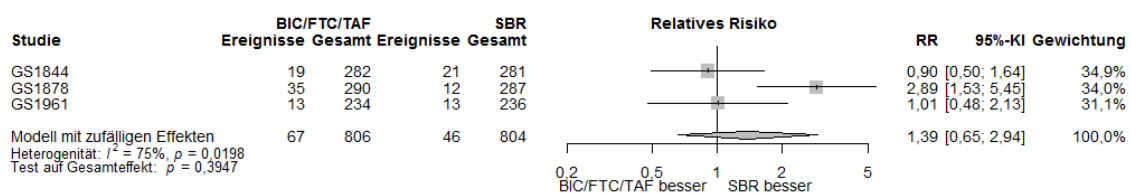


Abbildung 91: Meta-Analyse zu Kopfschmerz (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Kopfschmerz (PT)** zeigt – bei heterogener Datenlage ($p = 0,0198$; $I^2 = 75\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,39 [0,65; 2,94], $p = 0,3947$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 90). Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Schwindel (PT)

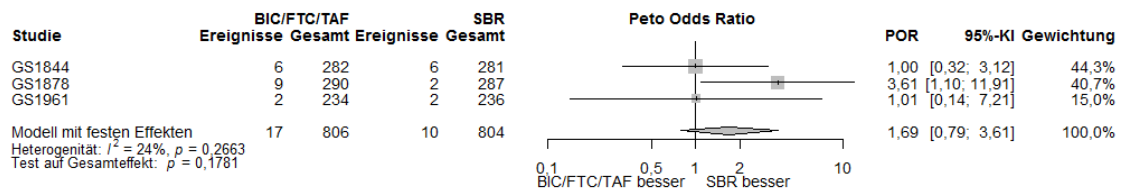


Abbildung 92: Meta-Analyse zu Schwindel (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

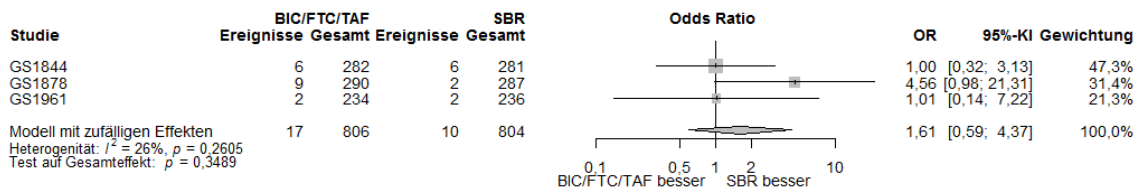


Abbildung 93: Meta-Analyse zu Schwindel (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

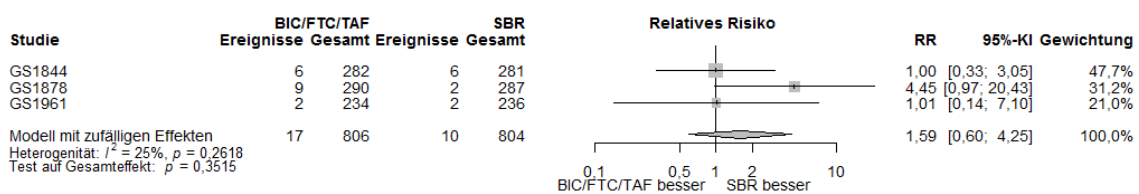


Abbildung 94: Meta-Analyse zu Schwindel (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Schwindel (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,2663$; $I^2=24\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,69 [0,79; 3,61], $p=0,1781$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 93) und des RR (siehe Abbildung 94).

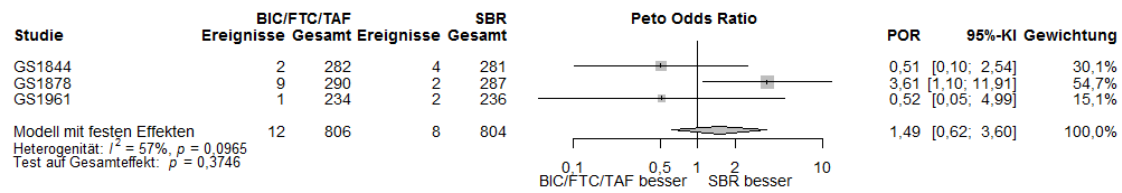
Parästhesie (PT)

Abbildung 95: Meta-Analyse zu Parästhesie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

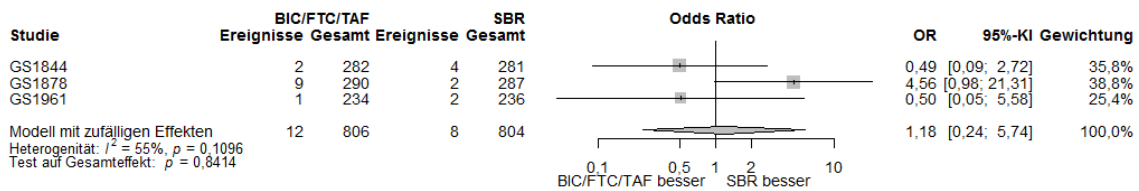


Abbildung 96: Meta-Analyse zu Parästhesie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

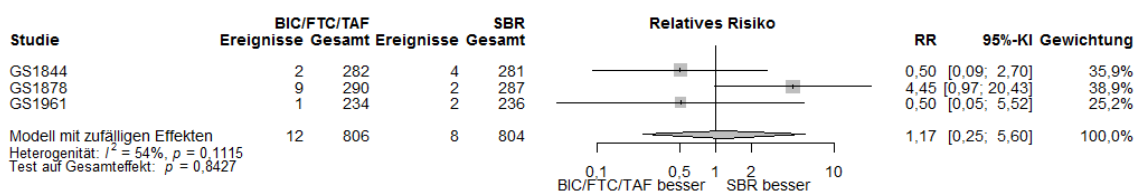


Abbildung 97: Meta-Analyse zu Parästhesie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Parästhesie (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,0965$; $I^2=57\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,49 [0,62; 3,60], $p=0,3746$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 96) und des RR (siehe Abbildung 97).

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

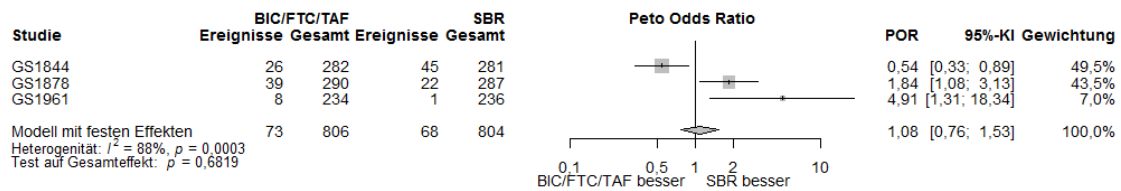


Abbildung 98: Meta-Analyse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

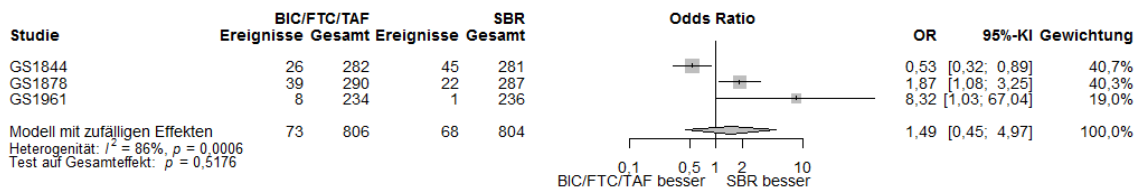


Abbildung 99: Meta-Analyse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

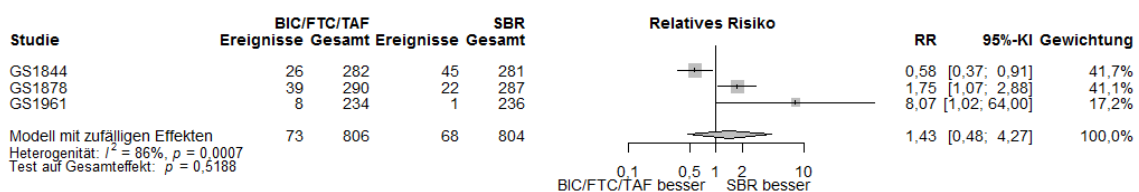


Abbildung 100: Meta-Analyse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Psychiatrische Erkrankungen (SOC)** zeigt – bei heterogener Datenlage ($p=0,0003$; $I^2=88\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,08 [0,76; 1,53], $p=0,6819$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 99) und RR (siehe Abbildung 100). Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Schlaflosigkeit (PT)

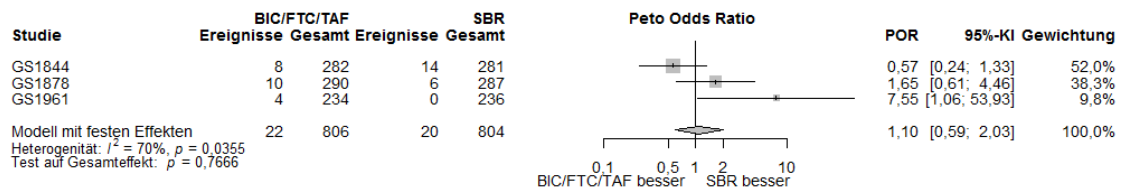


Abbildung 101: Meta-Analyse zu Schlaflosigkeit (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

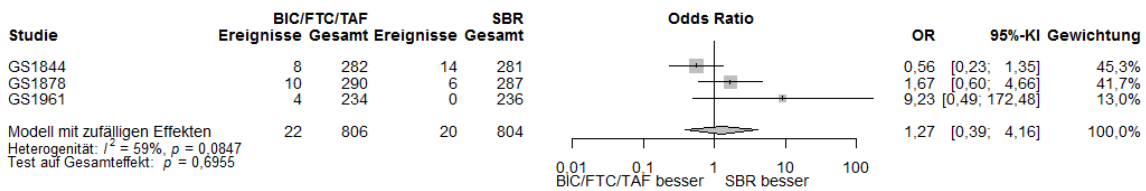


Abbildung 102: Meta-Analyse zu Schlaflosigkeit (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

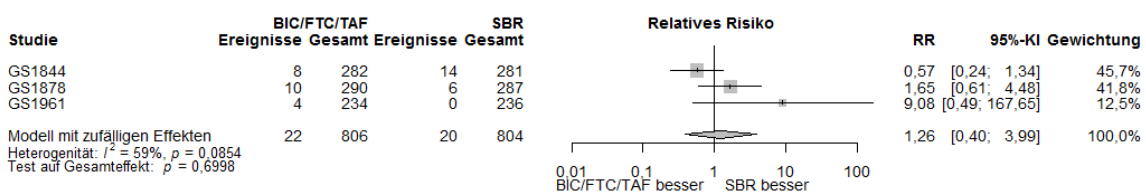


Abbildung 103: Meta-Analyse zu Schlaflosigkeit (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Schlaflosigkeit (PT)** zeigt – bei heterogener Datenlage ($p=0,0355$; $I^2=70\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,10 [0,59; 2,03], $p=0,7666$). In der Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 102) und RR (siehe Abbildung 103) besteht keine Heterogenität. Der

Unterschied zwischen den Behandlungen ist auch hier nicht statistisch signifikant. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Angst (PT)

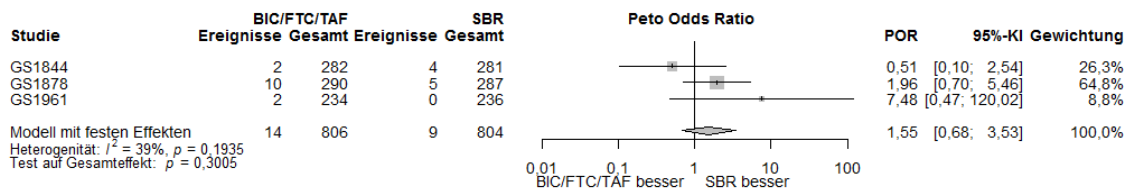


Abbildung 104: Meta-Analyse zu Angst (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

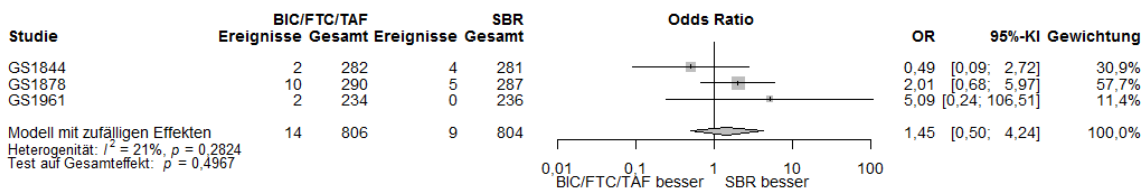


Abbildung 105: Meta-Analyse zu Angst (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

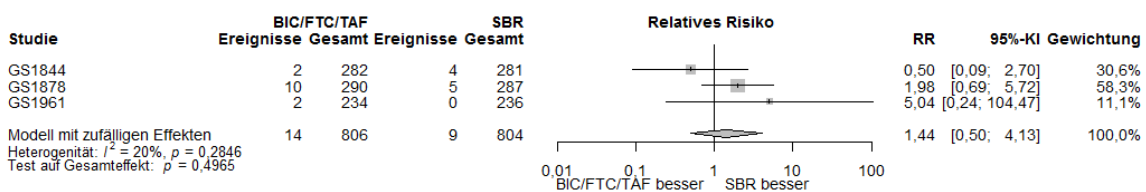


Abbildung 106: Meta-Analyse zu Angst (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Angst (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,1935$; $I^2=39\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]:

1,55 [0,68; 3,53], $p=0,3005$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 105) und des RR (siehe Abbildung 106).

Depression (PT)

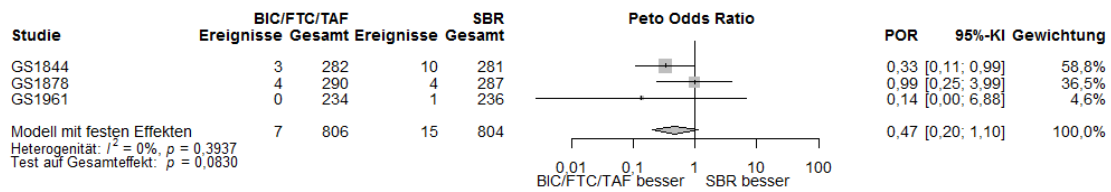


Abbildung 107: Meta-Analyse zu Depression (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

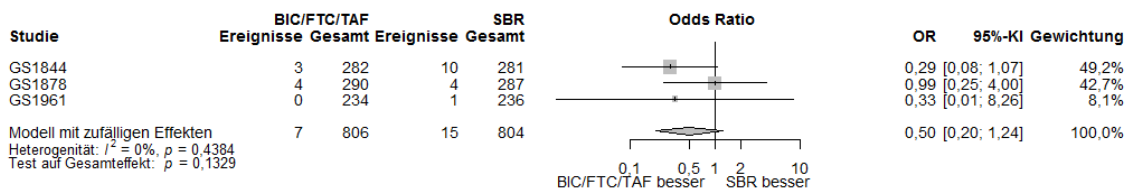


Abbildung 108: Meta-Analyse zu Depression (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

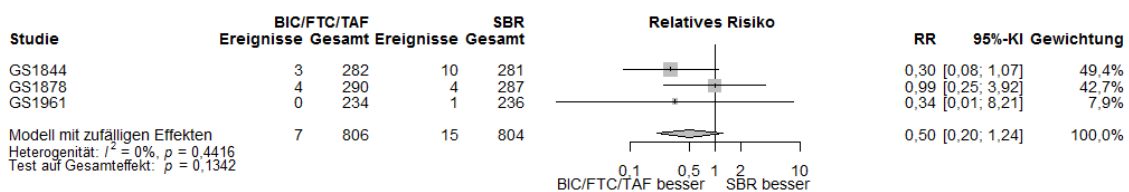


Abbildung 109: Meta-Analyse zu Depression (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Depression (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,3937$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]:

0,47 [0,20; 1,10], $p=0,0830$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 108) und RR (siehe Abbildung 109).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

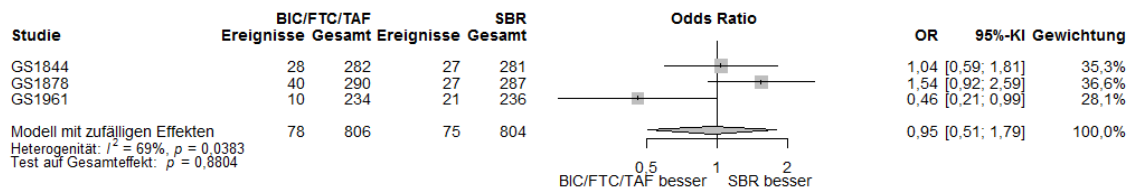


Abbildung 110: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

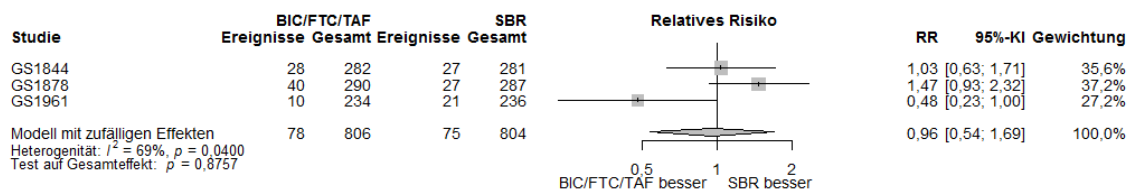


Abbildung 111: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)** zeigt – bei heterogener Datenlage ($p=0,0400$; $I^2=69\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,54; 1,69], $p=0,8757$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 110). Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

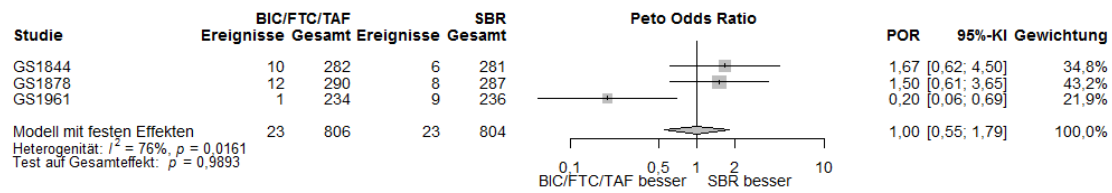
Husten (PT)

Abbildung 112: Meta-Analyse zu Husten (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

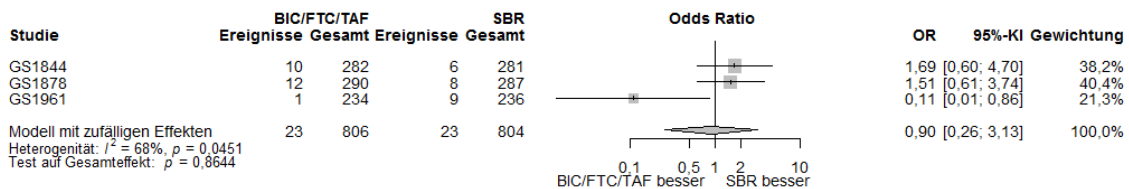


Abbildung 113: Meta-Analyse zu Husten (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

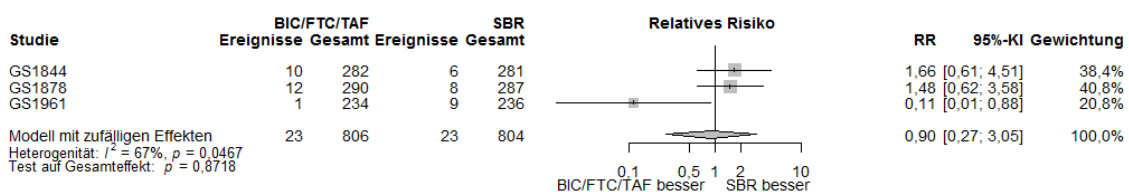


Abbildung 114: Meta-Analyse zu Husten (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Husten (PT)** zeigt – bei heterogener Datenlage ($p=0,0161$; $I^2=76\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,00 [0,55; 1,79], $p=0,9893$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 113) und RR (siehe Abbildung 114). Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Oropharyngeale Schmerzen (PT)

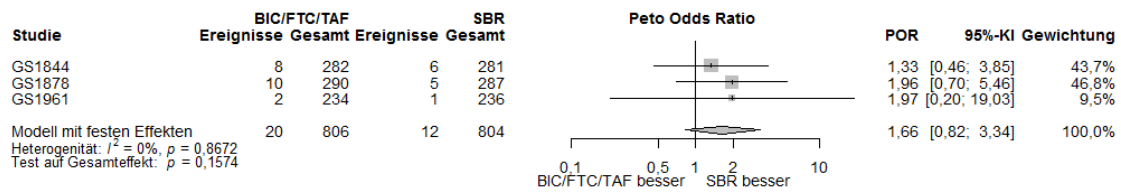


Abbildung 115: Meta-Analyse zu Oropharyngeale Schmerzen (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

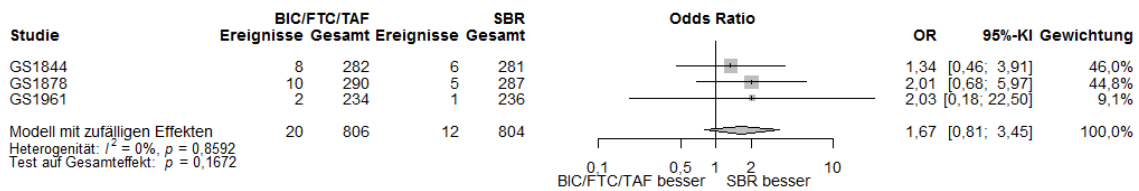


Abbildung 116: Meta-Analyse zu Oropharyngeale Schmerzen (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

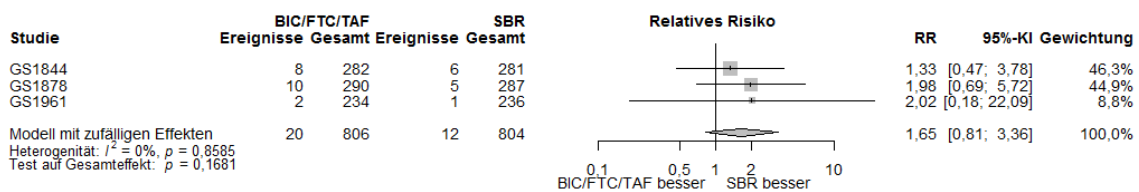


Abbildung 117: Meta-Analyse zu Oropharyngeale Schmerzen (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Oropharyngeale Schmerzen (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,8672$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,66 [0,82; 3,34], $p=0,1574$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 116) und RR (siehe Abbildung 117).

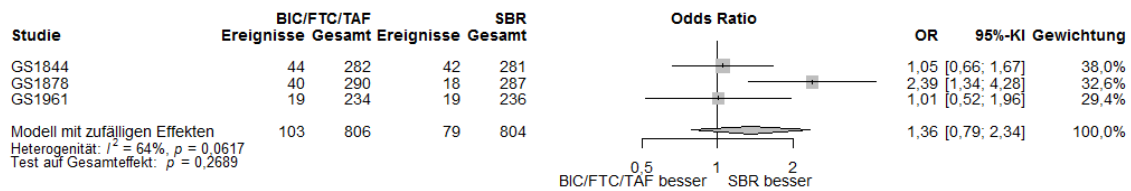
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Abbildung 118: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

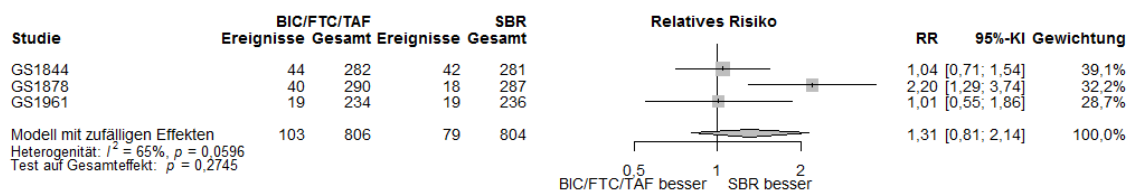


Abbildung 119: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,0596$; $I^2=65\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,31 [0,81; 2,14], $p=0,2745$). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 118).

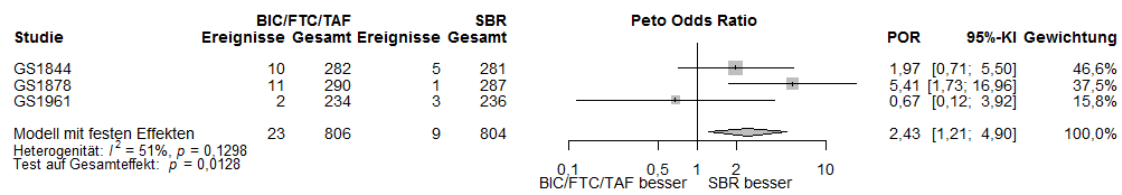
Hautausschlag (PT)

Abbildung 120: Meta-Analyse zu Hautausschlag (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

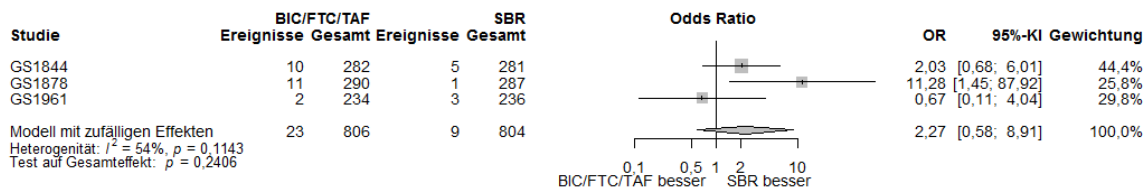


Abbildung 121: Meta-Analyse zu Hautausschlag (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

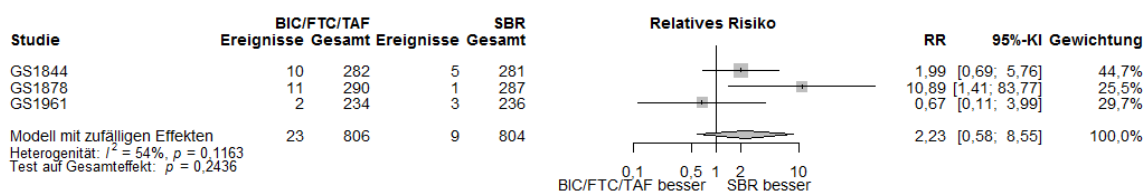


Abbildung 122: Meta-Analyse zu Hautausschlag (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Hautausschlag (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,1298$; $I^2=40\%$) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 2,43 [1,21; 4,90], $p=0,0128$). Dieser Effekt zeigt sich weder bei der Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 121) noch unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 122).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

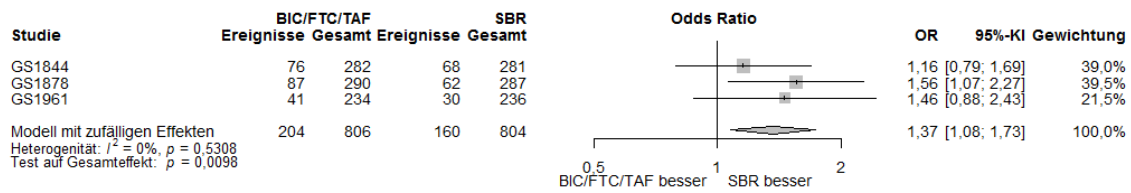


Abbildung 123: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

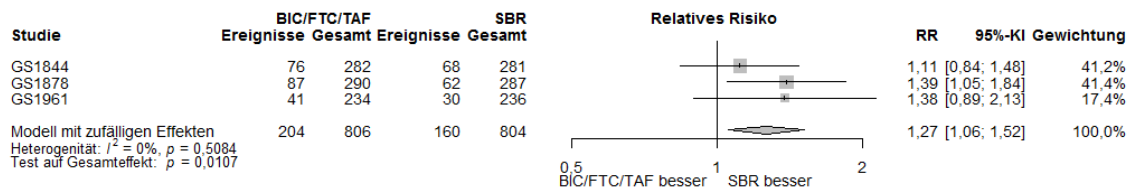


Abbildung 124: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,5084$; $I^2=0\%$) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,27 [1,06; 1,52], $p=0,0107$). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 123).

Diarrhoe (PT)

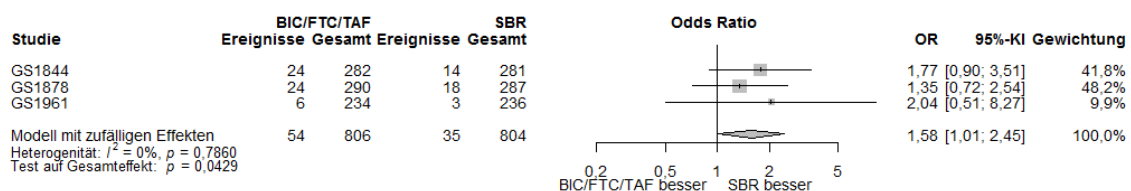


Abbildung 125: Meta-Analyse zu Diarrhoe (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

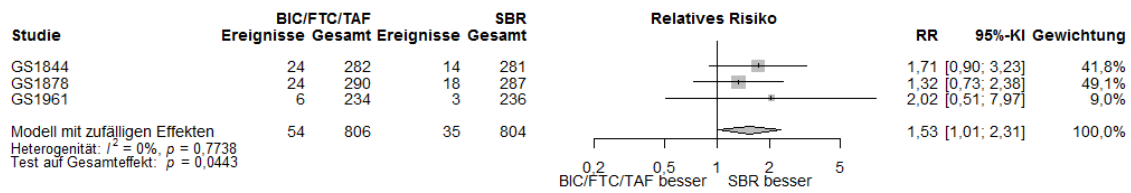


Abbildung 126: Meta-Analyse zu Diarrhoe (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Diarrhoe (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,7738$; $I^2=0\%$) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,53 [1,01; 2,31], $p=0,0443$). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 125).

Übelkeit (PT)

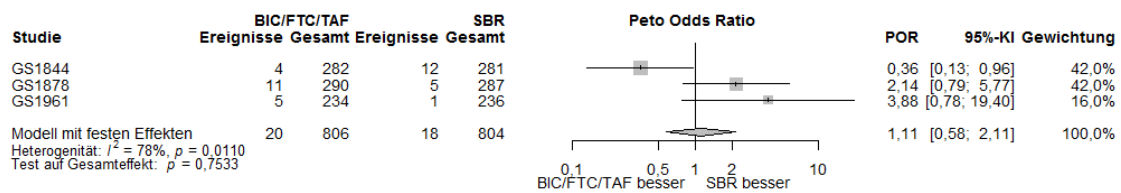


Abbildung 127: Meta-Analyse zu Übelkeit (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

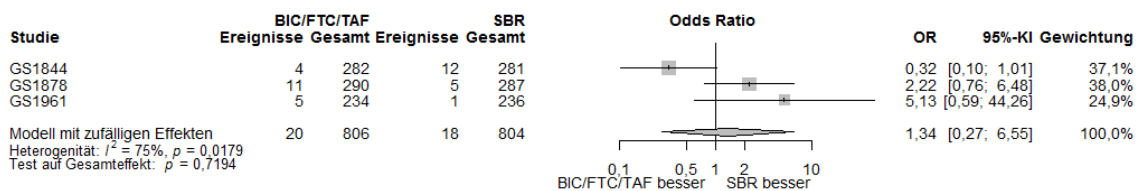


Abbildung 128: Meta-Analyse zu Übelkeit (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

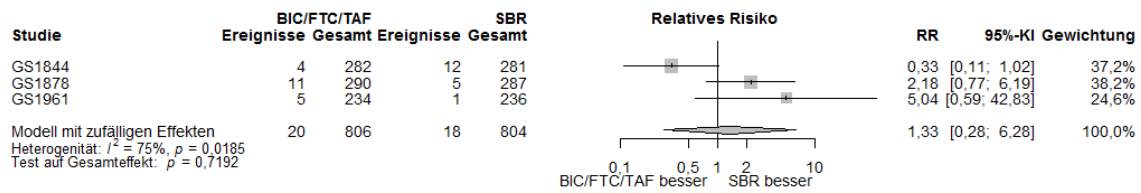


Abbildung 129: Meta-Analyse zu Übelkeit (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Übelkeit (PT)** zeigt – bei heterogener Datenlage ($p=0,0110$; $I^2=78\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,11 [0,58; 2,11], $p=0,7533$). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 128) und RR (siehe Abbildung 129). Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Flatulenz (PT)

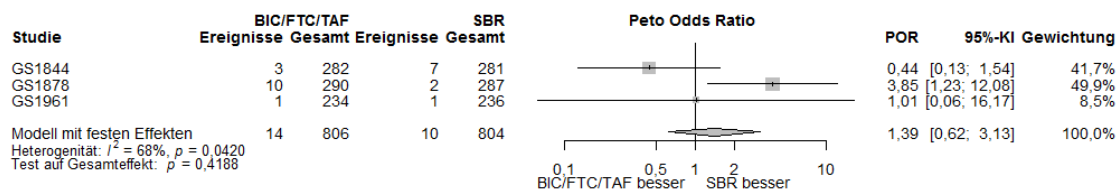


Abbildung 130: Meta-Analyse zu Flatulenz (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

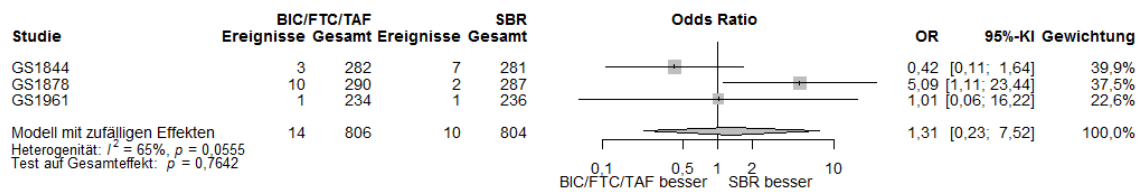


Abbildung 131: Meta-Analyse zu Flatulenz (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

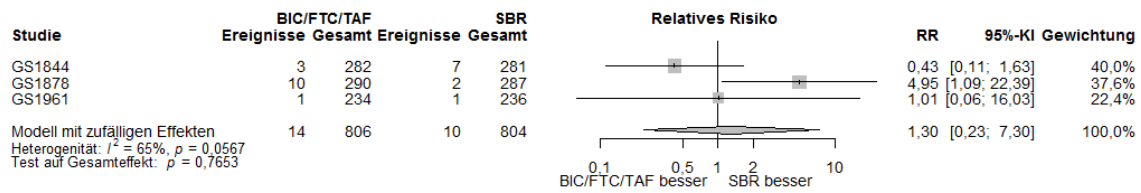


Abbildung 132: Meta-Analyse zu Flatulenz (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Flatulenz (PT)** zeigt – bei heterogener Datenlage ($p=0,0420$; $I^2=68\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,39 [0,62; 3,13], $p=0,4188$). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 131) und des RR (siehe Abbildung 132). Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Obstipation (PT)

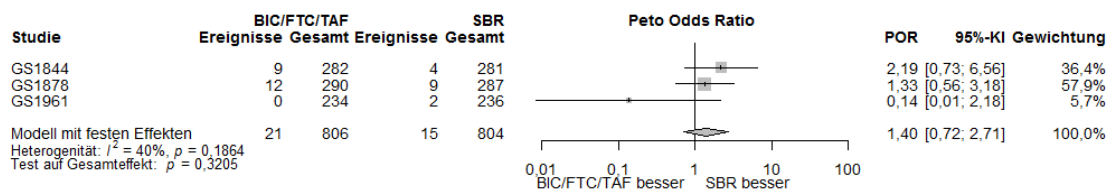


Abbildung 133: Meta-Analyse zu Obstipation (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

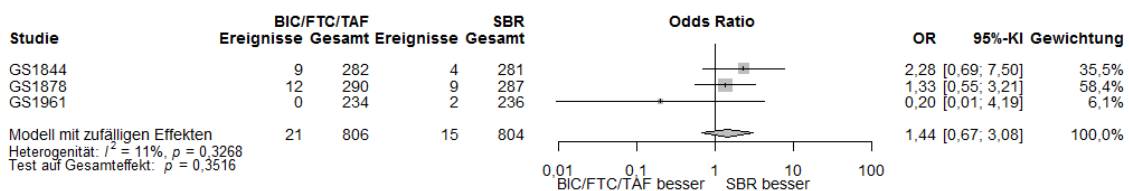


Abbildung 134: Meta-Analyse zu Obstipation (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

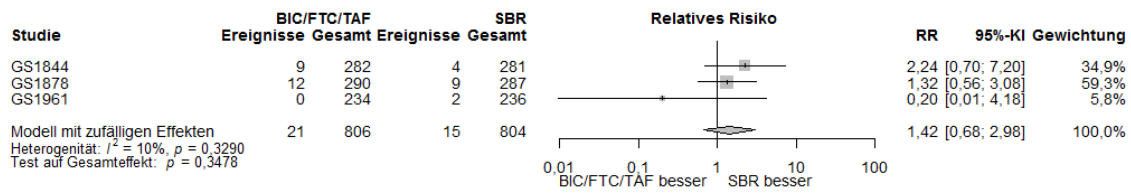


Abbildung 135: Meta-Analyse zu Obstipation (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Obstipation (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,1864$; $I^2=40\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,40 [0,72; 2,71], $p=0,3205$). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 134) und RR (siehe Abbildung 135).

Dyspepsie (PT)

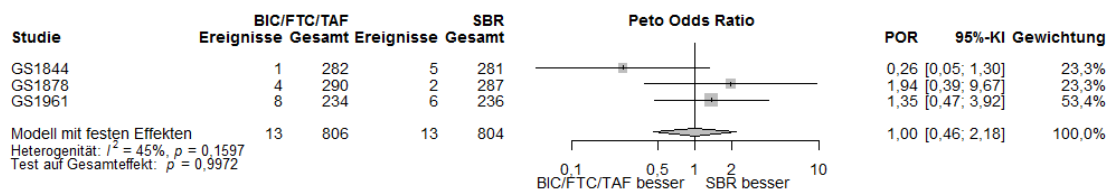


Abbildung 136: Meta-Analyse zu Dyspepsie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

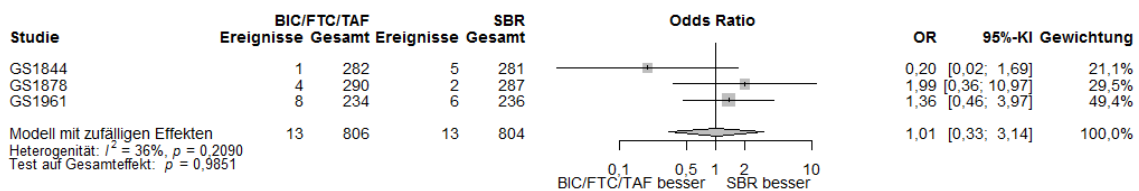


Abbildung 137: Meta-Analyse zu Dyspepsie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

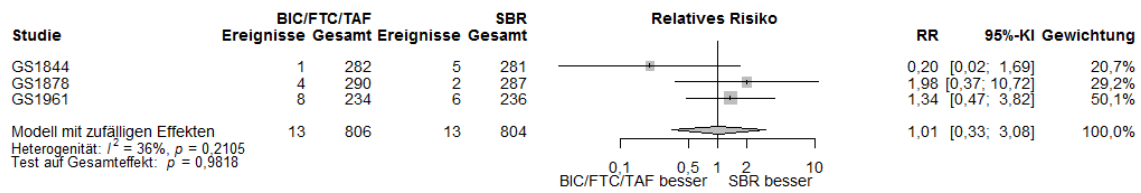


Abbildung 138: Meta-Analyse zu Dyspepsie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Dyspepsie (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,1597$; $I^2=45\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,00 [0,46; 2,18], $p=0,9972$). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 137) und RR (siehe Abbildung 138).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

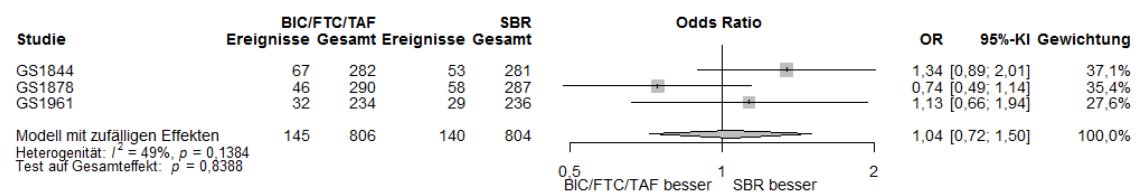


Abbildung 139: Meta-Analyse zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

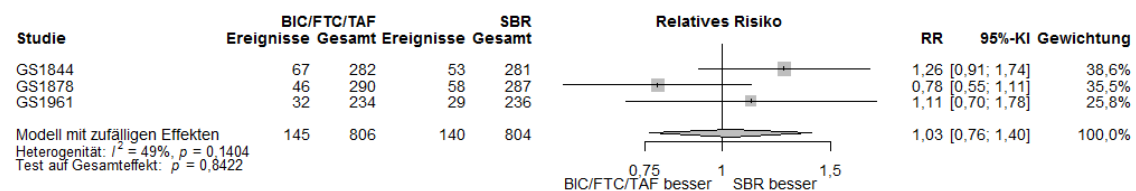


Abbildung 140: Meta-Analyse zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,1404$; $I^2=49\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,03 [0,76; 1,40], $p=0,8422$). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 139).

Arthralgie (PT)

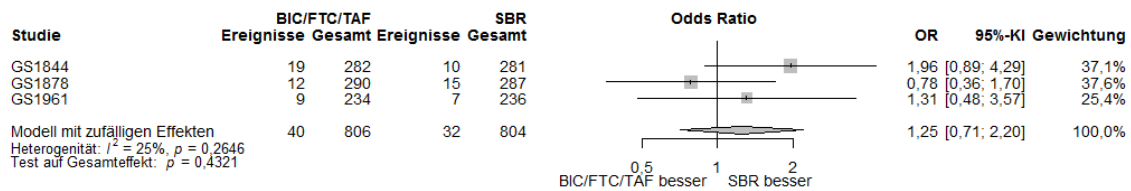


Abbildung 141: Meta-Analyse zu Arthralgie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

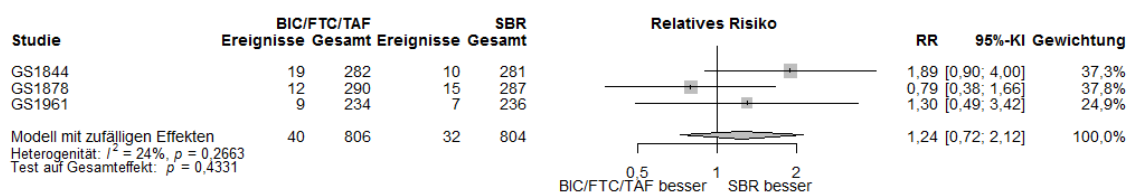


Abbildung 142: Meta-Analyse zu Arthralgie (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Arthralgie (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,2663$; $I^2=24\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,24 [0,72; 2,12], $p=0,4331$). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 141).

Rückenschmerzen (PT)

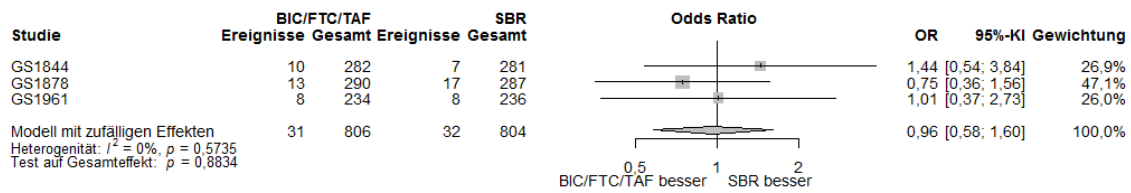


Abbildung 143: Meta-Analyse zu Rückenschmerzen (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

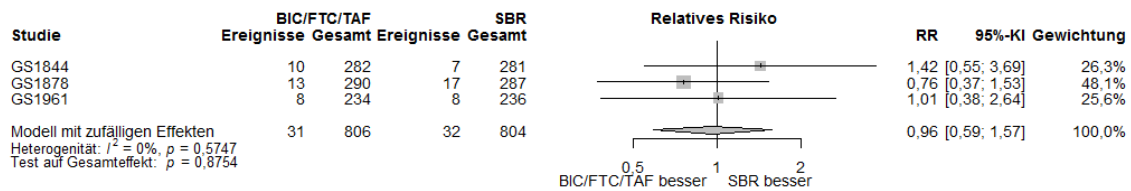


Abbildung 144: Meta-Analyse zu Rückenschmerzen (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Rückenschmerzen (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,5747$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,59; 1,57], $p=0,8754$). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 143).

Schmerzen in den Extremitäten (PT)

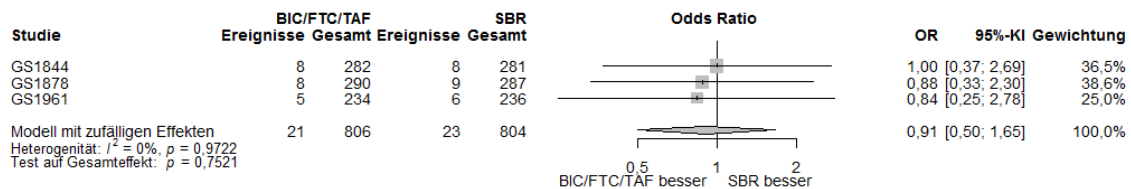


Abbildung 145: Meta-Analyse zu Schmerzen in den Extremitäten (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

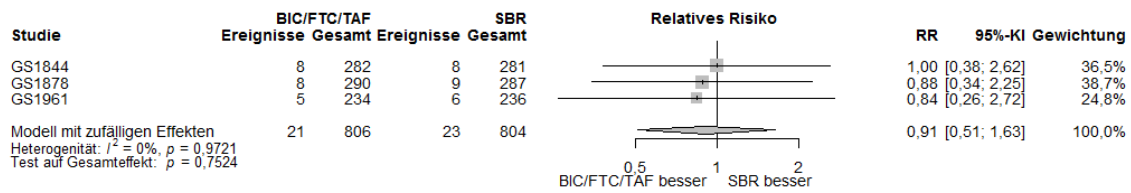


Abbildung 146: Meta-Analyse zu Schmerzen in den Extremitäten (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Schmerzen in den Extremitäten (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,9721$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,51; 1,63], $p=0,7524$). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 145).

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)

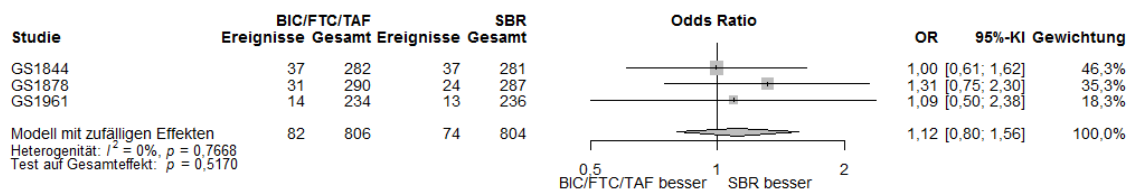


Abbildung 147: Meta-Analyse zu Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

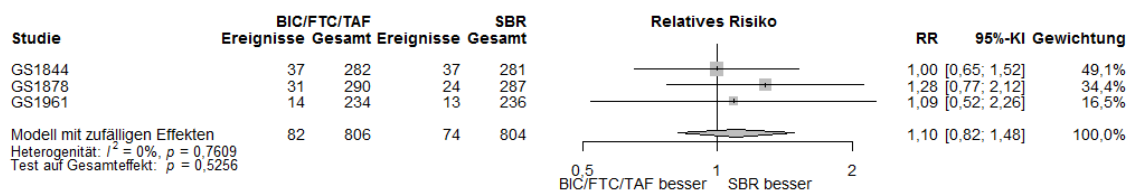


Abbildung 148: Meta-Analyse zu Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,7609$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,10 [0,82; 1,48], $p=0,5256$). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 147).

Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt (PT)

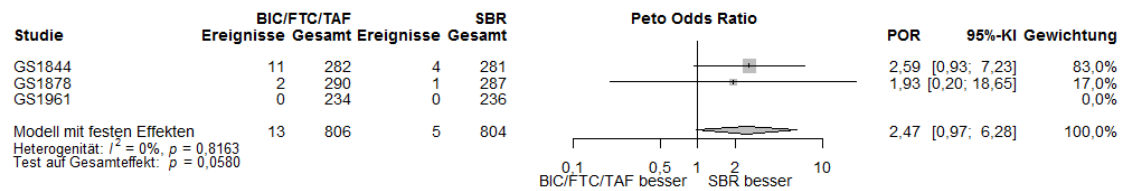


Abbildung 149: Meta-Analyse zu Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorherbehandelte Patienten)

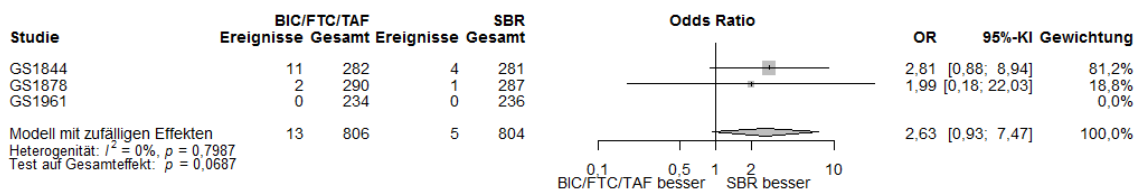


Abbildung 150: Meta-Analyse zu Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorherbehandelte Patienten)

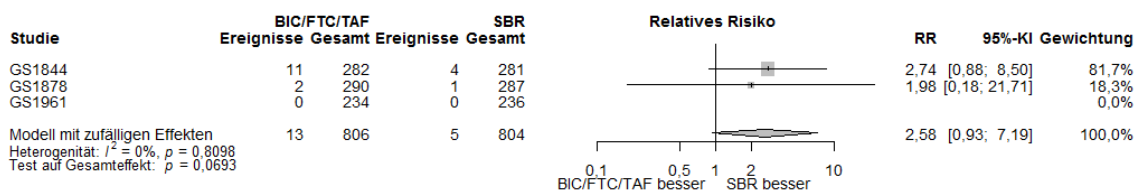


Abbildung 151: Meta-Analyse zu Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt (PT) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorherbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,8163$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 2,47 [0,97; 6,28], $p=0,0580$). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 150) und des RR (siehe Abbildung 151).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm

Es traten in keiner der beiden Studien SUE bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.

Unerwünschte Ereignisse anhand des HIV-SI (Responderanalyse):

Verbesserung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI)

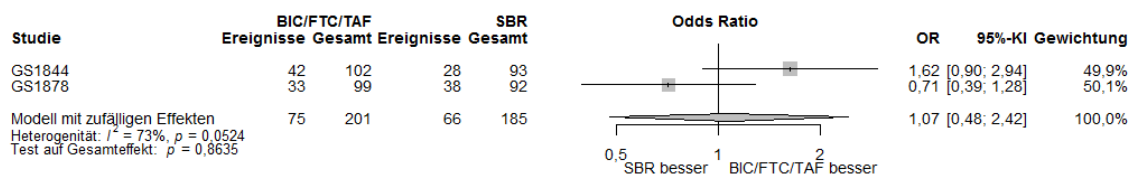


Abbildung 152: Meta-Analyse zu Verbesserung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

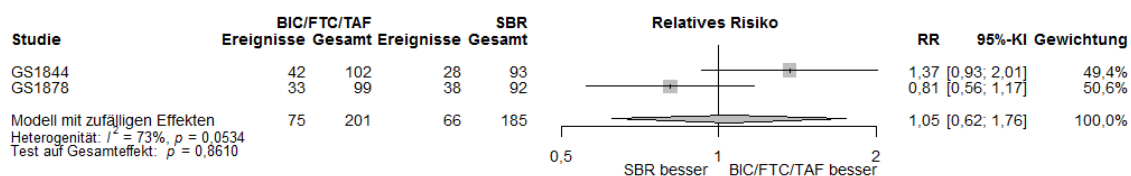


Abbildung 153: Meta-Analyse zu Verbesserung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,0534$; $I^2=73\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,05 [0,62; 1,76], $p=0,8610$). Auch das RR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 152.

Verschlechterung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI)

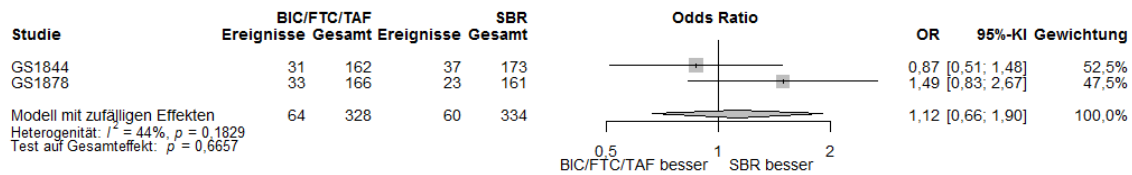


Abbildung 154: Meta-Analyse zu Verschlechterung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

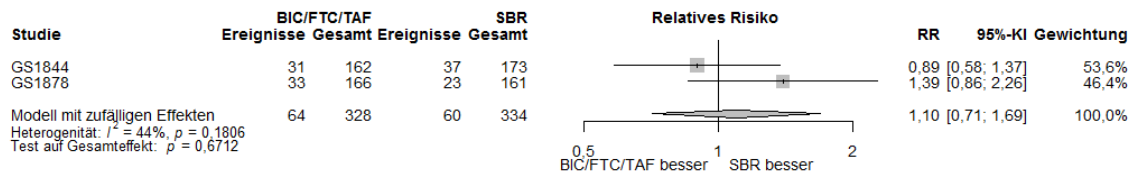


Abbildung 155: Meta-Analyse zu Verschlechterung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,1806$; $I^2=44\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,10 [0,71; 1,69], $p=0,6712$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 154.

Verbesserung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI)

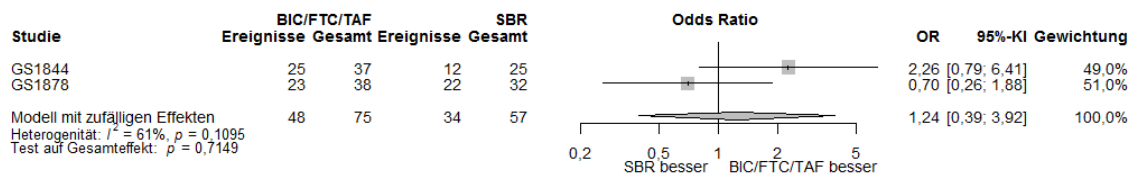


Abbildung 156: Meta-Analyse zu Verbesserung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

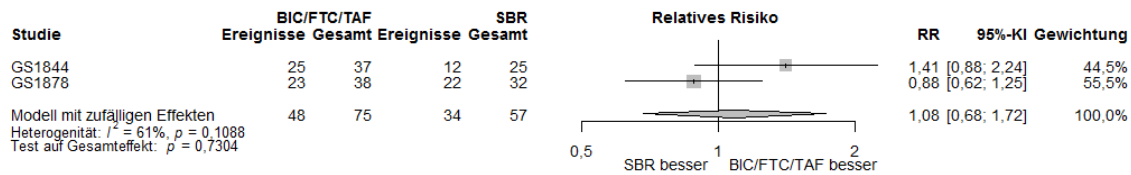


Abbildung 157: Meta-Analyse zu Verbesserung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,1088$; $I^2=61\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,08 [0,68; 1,72], $p=0,7304$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 156.

Verschlechterung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI)

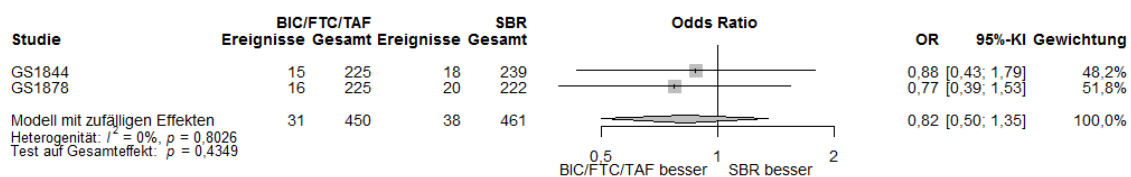


Abbildung 158: Meta-Analyse zu Verschlechterung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

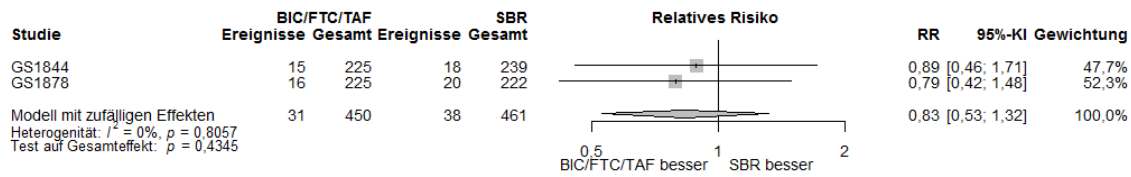


Abbildung 159: Meta-Analyse zu Verschlechterung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,8057$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,83 [0,53; 1,32], $p=0,4345$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 158.

Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI)

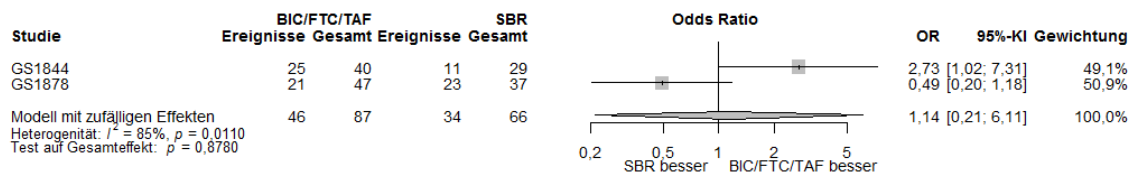


Abbildung 160: Meta-Analyse zu Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

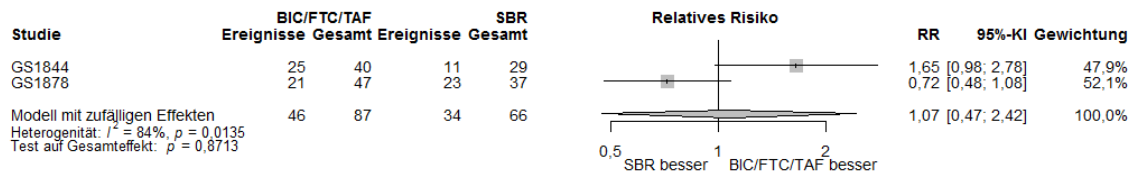


Abbildung 161: Meta-Analyse zu Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI)** zeigt – bei heterogener Datenlage ($p=0,0135$; $I^2=84\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,07 [0,47; 2,42], $p=0,8713$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 160. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Verschlechterung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI)

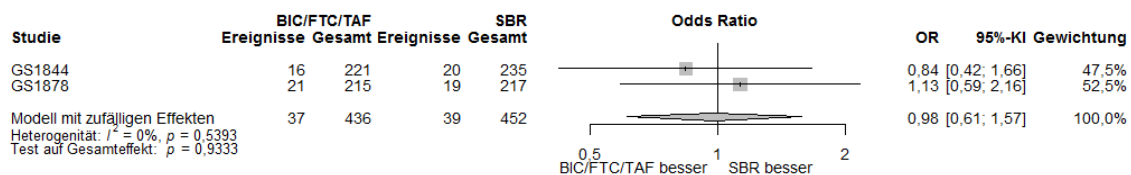


Abbildung 162: Meta-Analyse zu Verschlechterung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

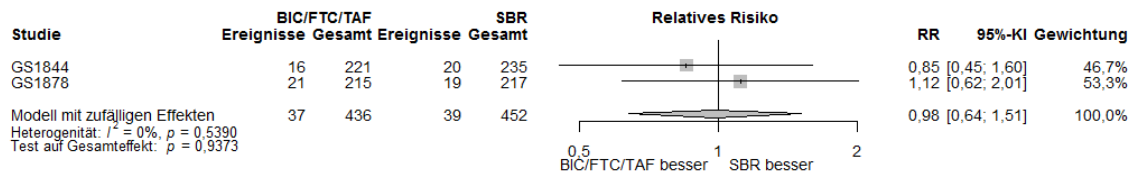


Abbildung 163: Meta-Analyse zu Verschlechterung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,5390$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,98 [0,64; 1,51], $p=0,9373$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 162.

Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI)

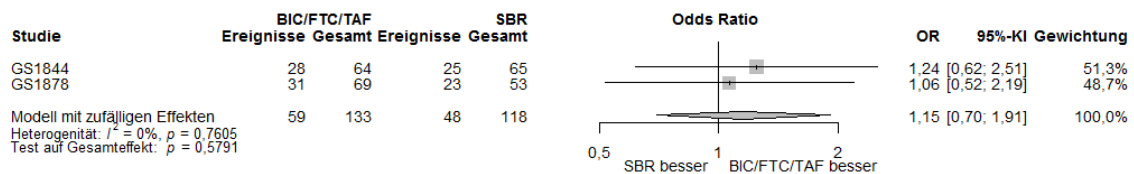


Abbildung 164: Meta-Analyse zu Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

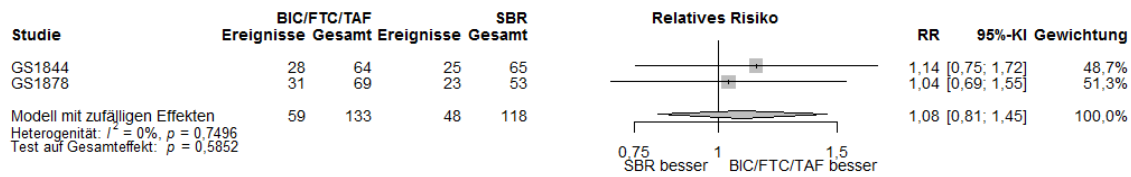


Abbildung 165: Meta-Analyse zu Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,7496$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,08 [0,81; 1,45], $p=0,5852$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 164.

Verschlechterung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI)

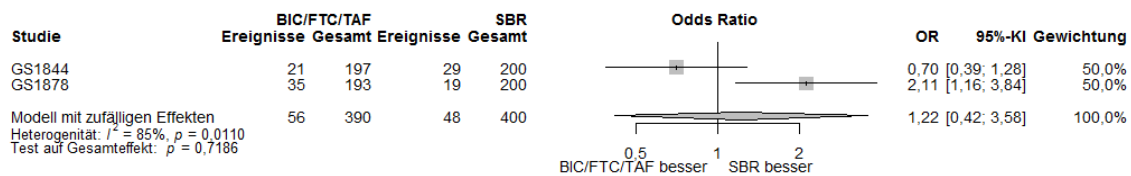


Abbildung 166: Meta-Analyse zu Verschlechterung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

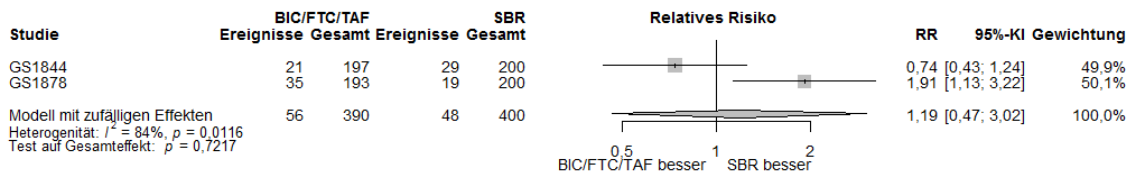


Abbildung 167: Meta-Analyse zu Verschlechterung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI)** zeigt – bei heterogener Datenlage ($p=0,0116$; $I^2=84\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,19 [0,47; 3,02], $p=0,7217$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 166. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Verbesserung Gedächtnisprobleme (HIV-SI)

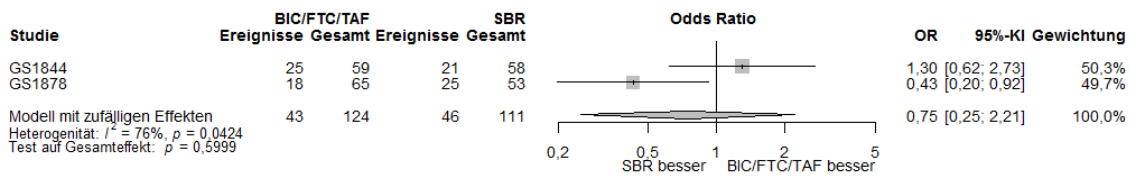


Abbildung 168: Meta-Analyse zu Verbesserung Gedächtnisprobleme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

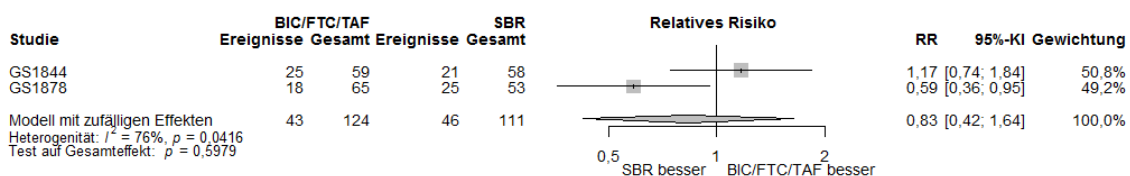


Abbildung 169: Meta-Analyse zu Verbesserung Gedächtnisprobleme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Gedächtnisprobleme (HIV-SI)** zeigt – bei heterogener Datenlage ($p=0,0416$; $I^2=76\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,83 [0,42; 1,64], $p=0,5979$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 168. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Verschlechterung Gedächtnisprobleme (HIV-SI)

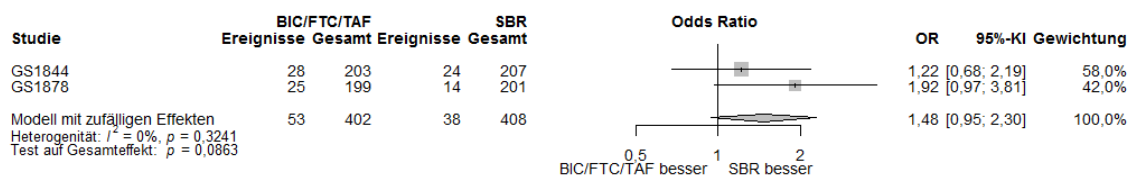


Abbildung 170: Meta-Analyse zu Verschlechterung Gedächtnisprobleme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

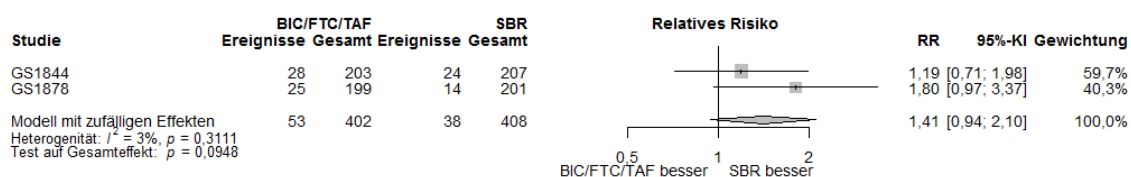


Abbildung 171: Meta-Analyse zu Verschlechterung Gedächtnisprobleme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Gedächtnisprobleme (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,3111$; $I^2=3\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,41 [0,94; 2,10], $p=0,0948$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 170.

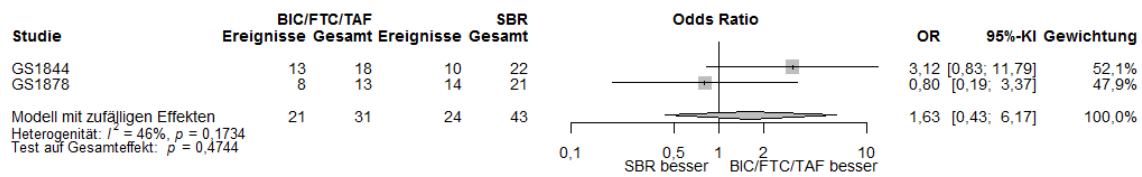
Verbesserung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI)

Abbildung 172: Meta-Analyse zu Verbesserung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

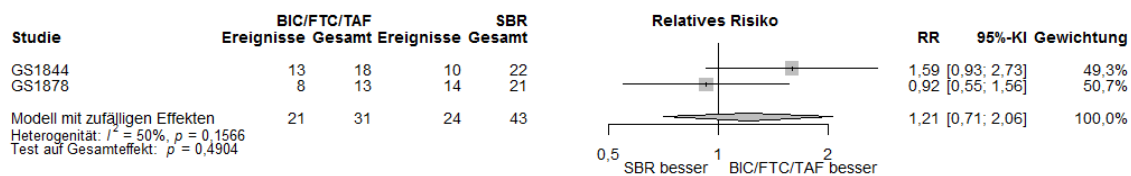


Abbildung 173: Meta-Analyse zu Verbesserung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,1566$; $I^2=50\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,21 [0,71; 2,06], $p=0,4904$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 172.

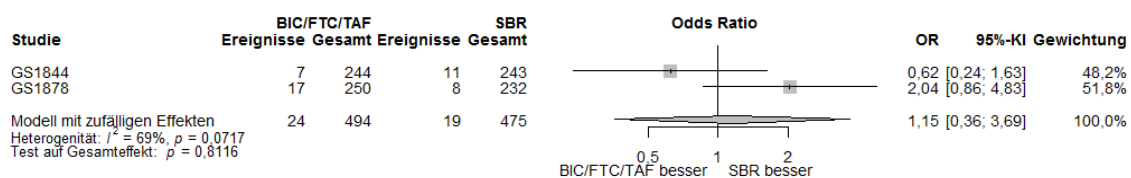
Verschlechterung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI)

Abbildung 174: Meta-Analyse zu Verschlechterung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

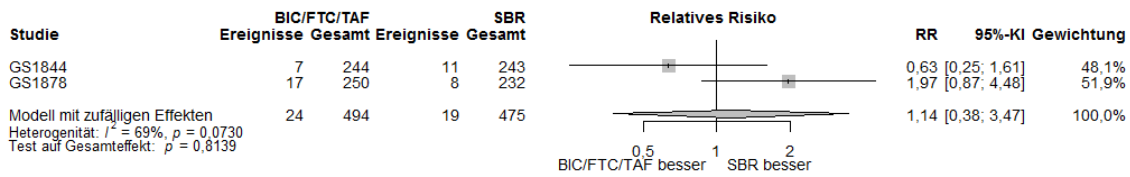


Abbildung 175: Meta-Analyse zu Verschlechterung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,0730$; $I^2=69\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,14 [0,38; 3,47], $p=0,8139$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 174.

Verbesserung Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI)

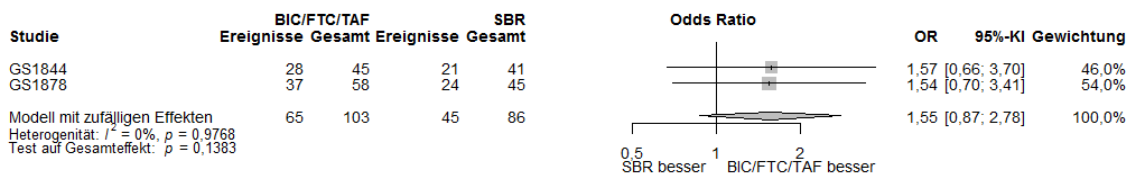


Abbildung 176: Meta-Analyse zu Verbesserung Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

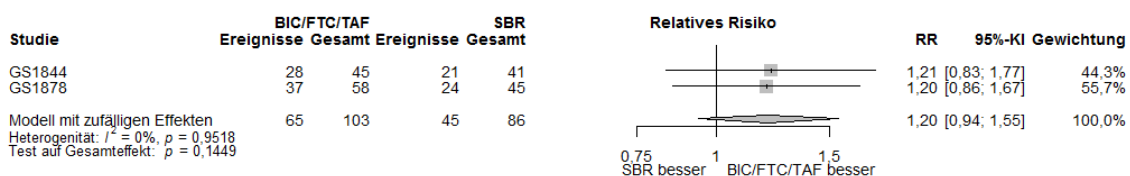


Abbildung 177: Meta-Analyse zu Verbesserung Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,9518$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,20 [0,94; 1,55], $p=0,1449$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 176.

Verschlechterung Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI)

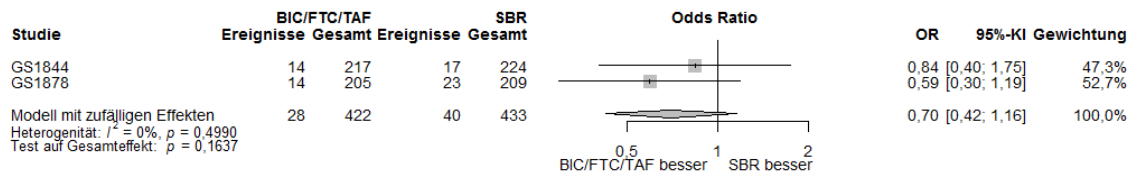


Abbildung 178: Meta-Analyse zu Verschlechterung Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

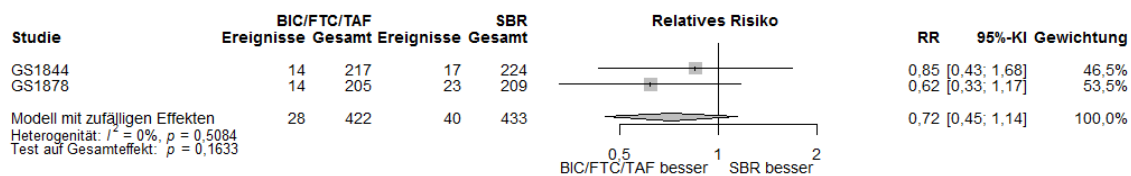


Abbildung 179: Meta-Analyse zu Verschlechterung Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,5084$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,72 [0,45; 1,14], $p=0,1633$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 178.

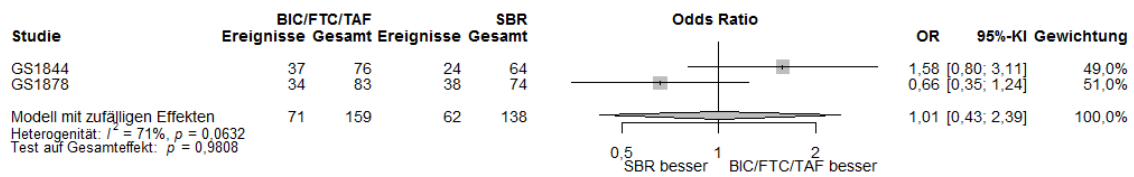
Verbesserung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI)

Abbildung 180: Meta-Analyse zu Verbesserung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

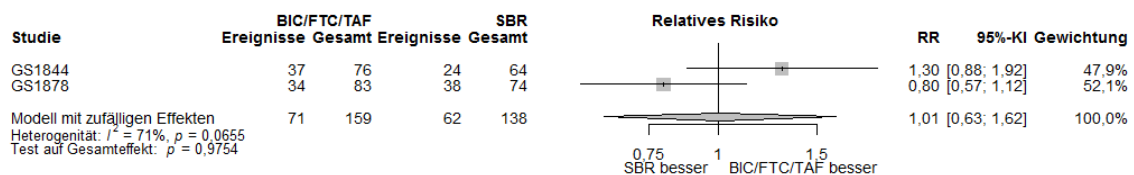


Abbildung 181: Meta-Analyse zu Verbesserung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,0655$; $I^2=71\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,63; 1,62], $p=0,9754$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 180.

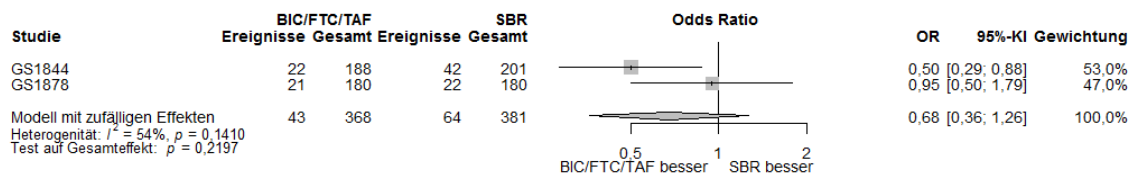
Verschlechterung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI)

Abbildung 182: Meta-Analyse zu Verschlechterung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

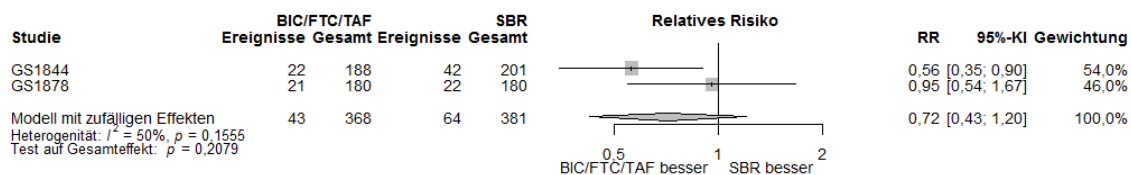


Abbildung 183: Meta-Analyse zu Verschlechterung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,1555$; $I^2=50\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,72 [0,43; 1,20], $p=0,2079$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 182.

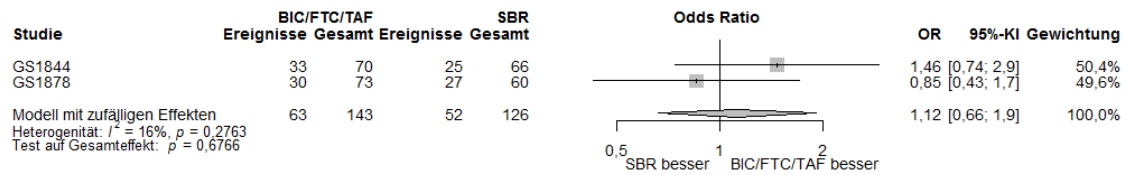
Verbesserung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI)

Abbildung 184: Meta-Analyse zu Verbesserung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

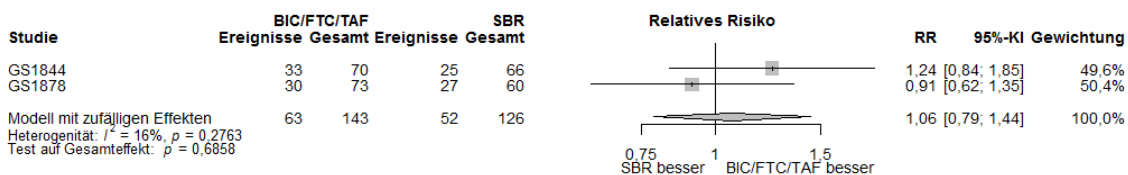


Abbildung 185: Meta-Analyse zu Verbesserung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,2763$; $I^2=16\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,06 [0,79; 1,44], $p=0,6858$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 184.

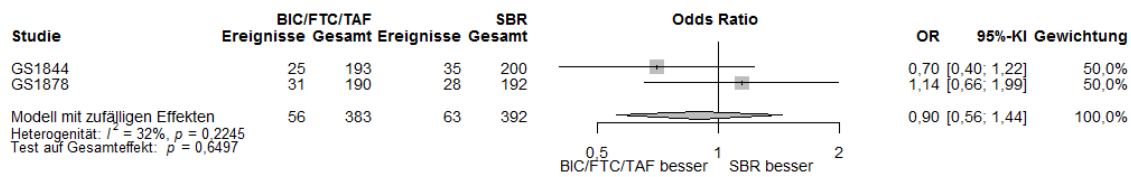
Verschlechterung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI)

Abbildung 186: Meta-Analyse zu Verschlechterung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

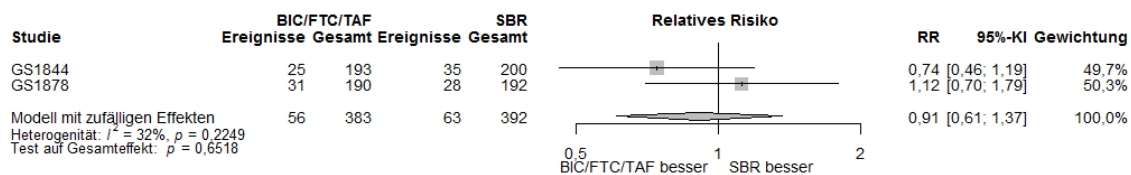


Abbildung 187: Meta-Analyse zu Verschlechterung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,2249$; $I^2=32\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,61; 1,37], $p=0,6518$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 186.

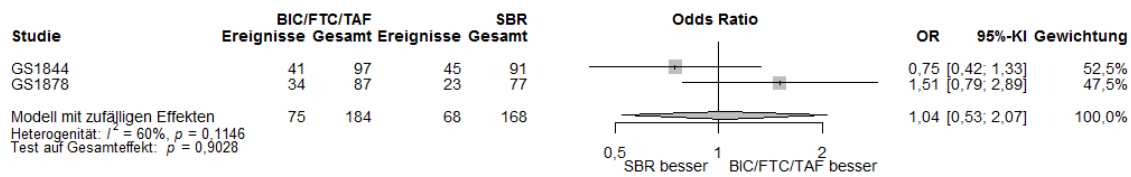
Verbesserung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI)

Abbildung 188: Meta-Analyse zu Verbesserung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

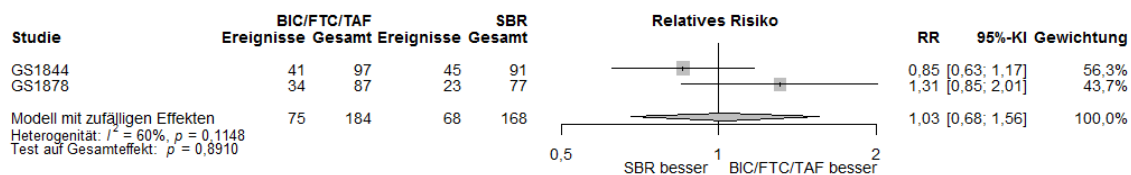


Abbildung 189: Meta-Analyse zu Verbesserung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,1148$; $I^2=60\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,03 [0,68; 1,56], $p=0,8910$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 188.

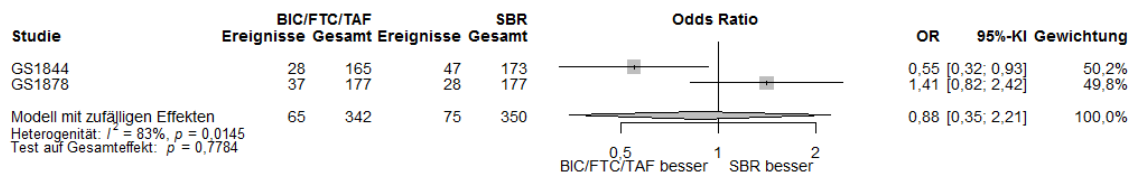
Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI)

Abbildung 190: Meta-Analyse zu Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

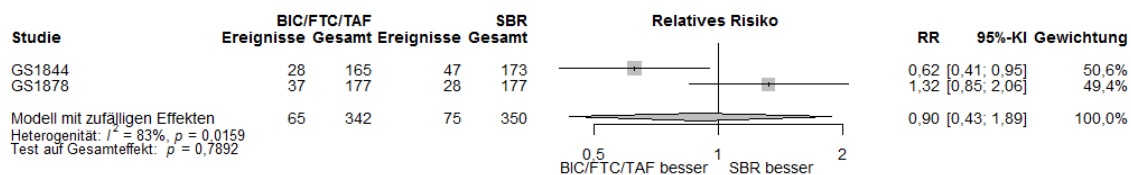


Abbildung 191: Meta-Analyse zu Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI)** zeigt – bei heterogener Datenlage ($p=0,7892$; $I^2=83\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,90 [0,43; 1,89], $p=0,7892$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 190. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

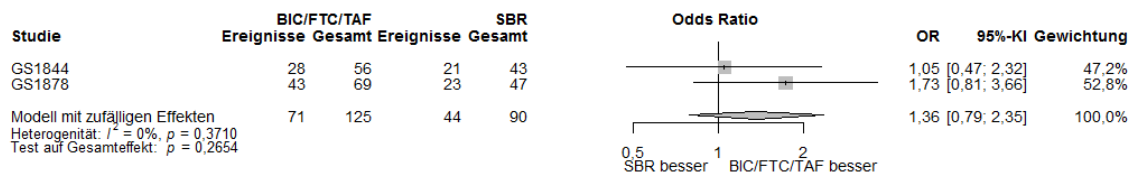
Verbesserung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI)

Abbildung 192: Meta-Analyse zu Verbesserung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

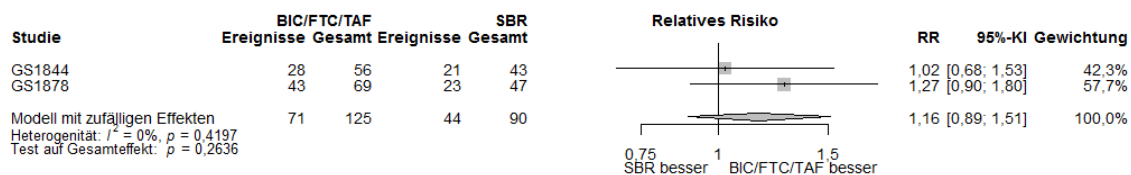


Abbildung 193: Meta-Analyse zu Verbesserung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,4197$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,16 [0,89; 1,51], $p=0,2636$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 192.

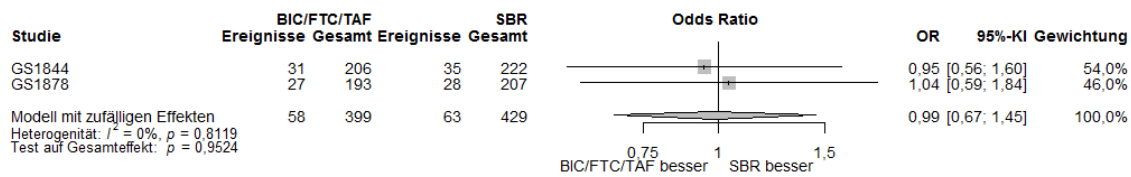
Verschlechterung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI)

Abbildung 194: Meta-Analyse zu Verschlechterung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

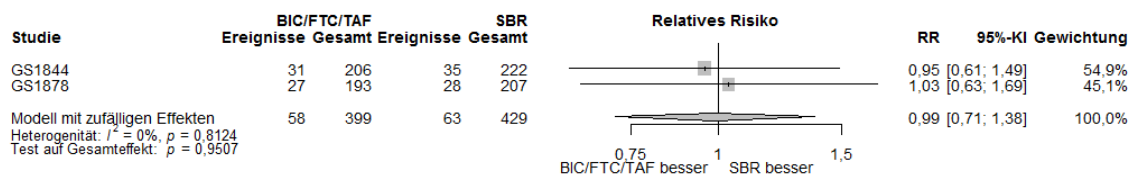


Abbildung 195: Meta-Analyse zu Verschlechterung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,8124$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,99 [0,71; 1,38], $p=0,9507$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 194.

Verbesserung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI)

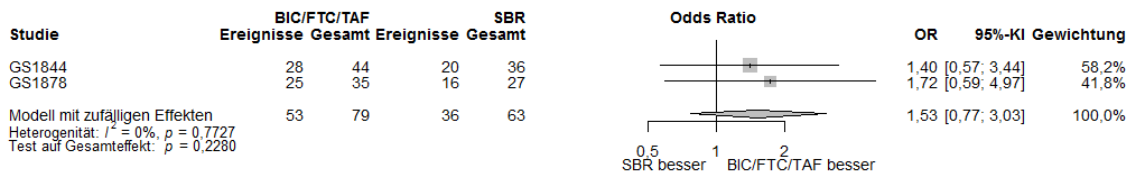


Abbildung 196: Meta-Analyse zu Verbesserung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

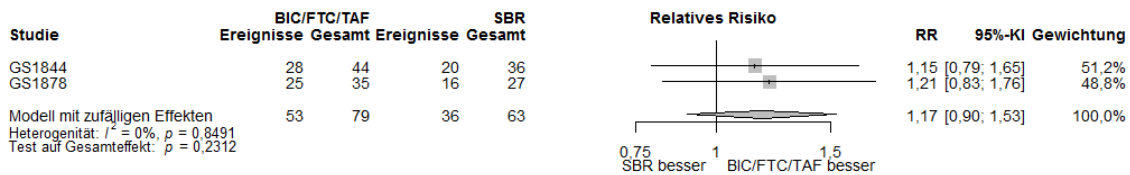


Abbildung 197: Meta-Analyse zu Verbesserung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,8491$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,17 [0,90; 1,53], $p=0,2312$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 196.

Verschlechterung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI)

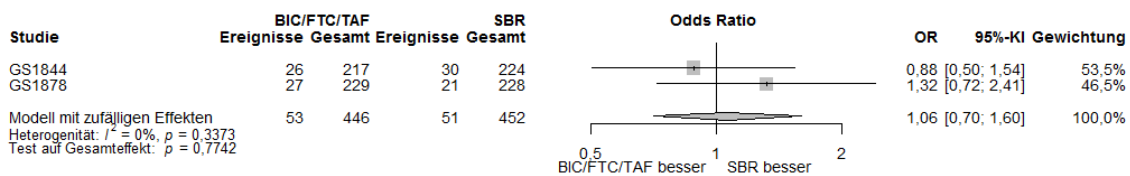


Abbildung 198: Meta-Analyse zu Verschlechterung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

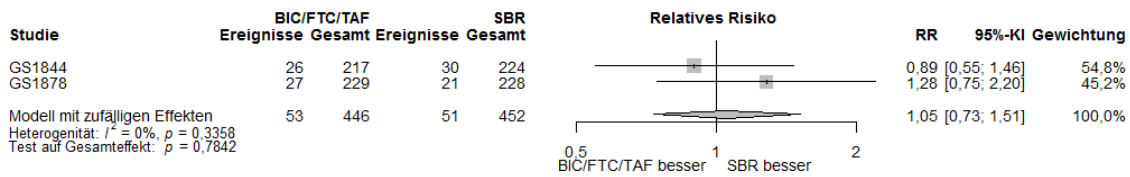


Abbildung 199: Meta-Analyse zu Verschlechterung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,3358$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,05 [0,73; 1,51], $p=0,7842$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 198.

Verbesserung Kopfschmerzen (HIV-SI)

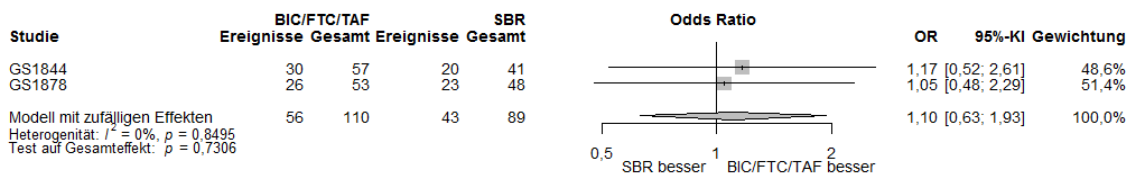


Abbildung 200: Meta-Analyse zu Verbesserung Kopfschmerzen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

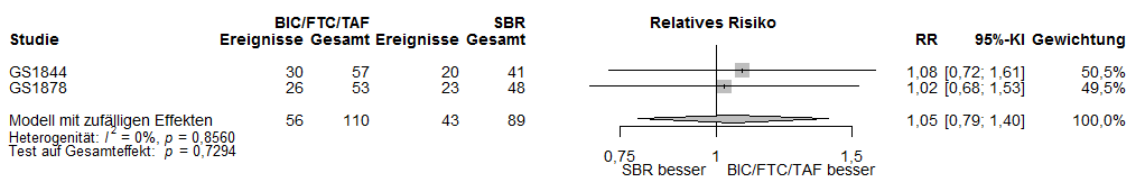


Abbildung 201: Meta-Analyse zu Verbesserung Kopfschmerzen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Kopfschmerzen (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,8560$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,05 [0,79; 1,40], $p=0,7294$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 200. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Verschlechterung Kopfschmerzen (HIV-SI)

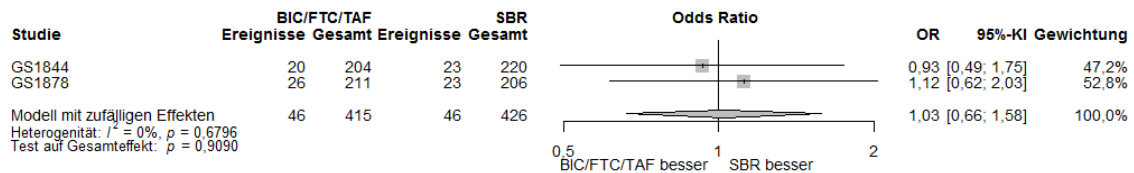


Abbildung 202: Meta-Analyse zu Verschlechterung Kopfschmerzen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

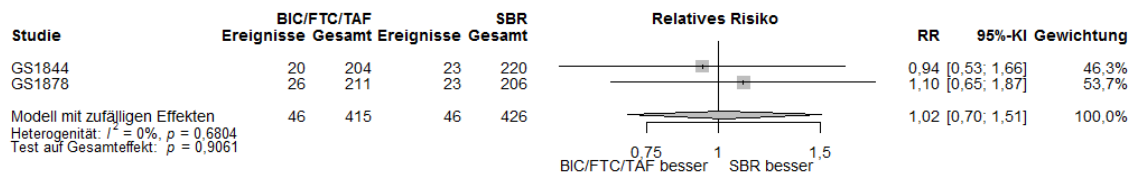


Abbildung 203: Meta-Analyse zu Verschlechterung Kopfschmerzen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Kopfschmerzen (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,6804$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,02 [0,70; 1,51], $p=0,9061$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 202.

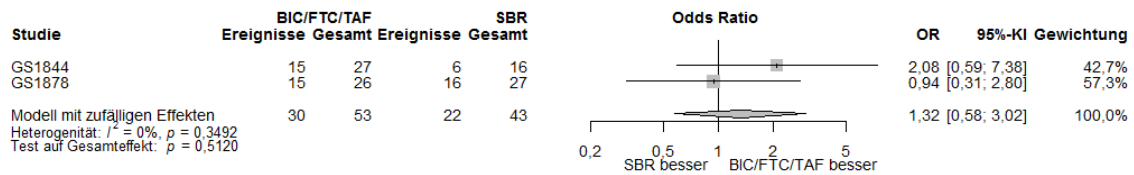
Verbesserung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden (HIV-SI)

Abbildung 204: Meta-Analyse zu Verbesserung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

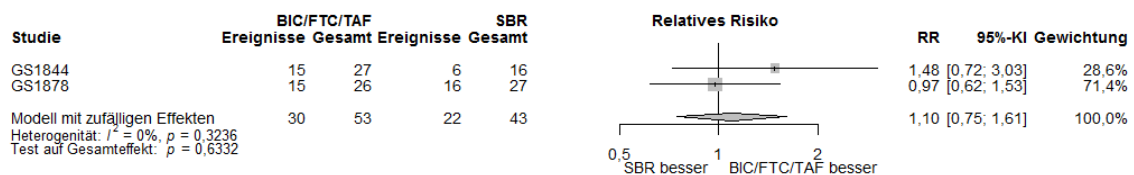


Abbildung 205: Meta-Analyse zu Verbesserung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,3236$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,10 [0,75; 1,61], $p=0,6332$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 204.

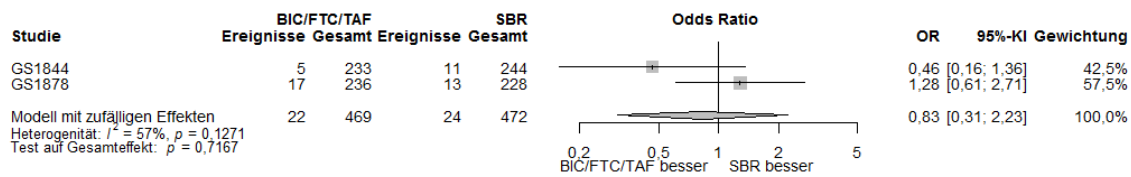
Verschlechterung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden (HIV-SI)

Abbildung 206: Meta-Analyse zu Verschlechterung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

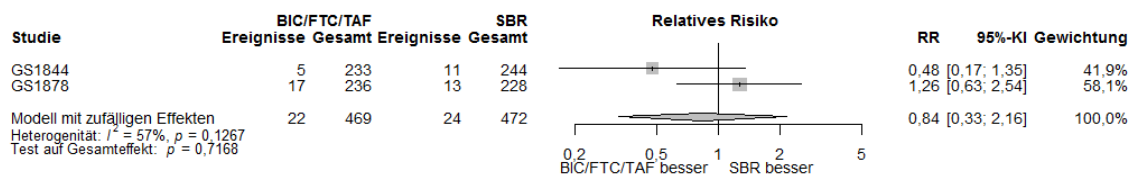


Abbildung 207: Meta-Analyse zu Verschlechterung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,1267$; $I^2=57\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,84 [0,33; 2,16], $p=0,7168$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 206.

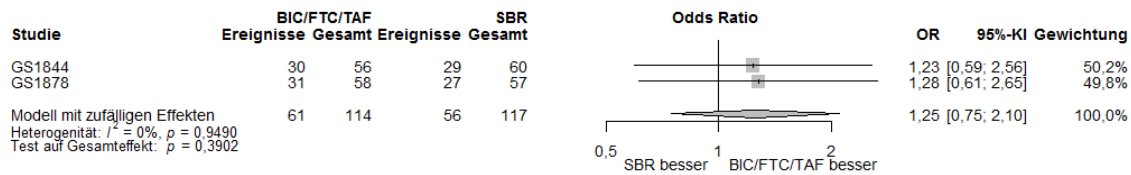
Verbesserung Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI)

Abbildung 208: Meta-Analyse zu Verbesserung Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

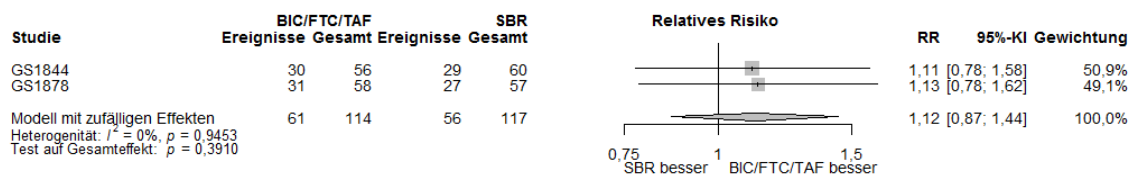


Abbildung 209: Meta-Analyse zu Verbesserung Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,9453$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,12 [0,87; 1,44], $p=0,3910$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 208.

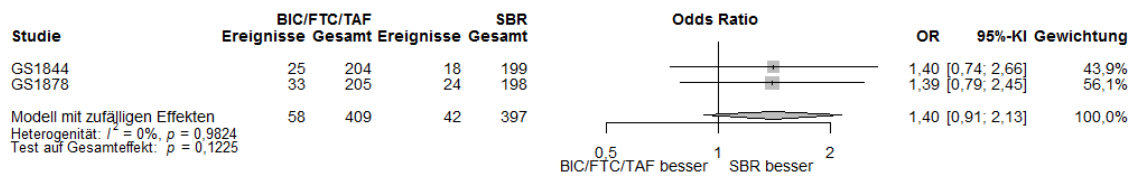
Verschlechterung Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI)

Abbildung 210: Meta-Analyse zu Verschlechterung Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

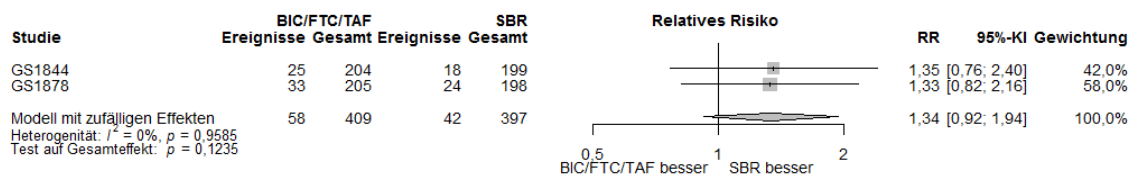


Abbildung 211: Meta-Analyse zu Verschlechterung Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,9585$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,34 [0,92; 1,94], $p=0,1235$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 210.

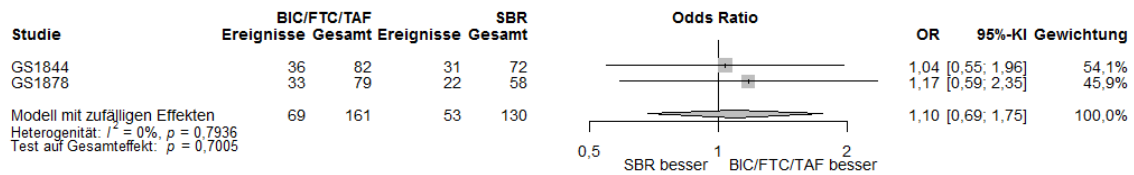
Verbesserung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI)

Abbildung 212: Meta-Analyse zu Verbesserung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

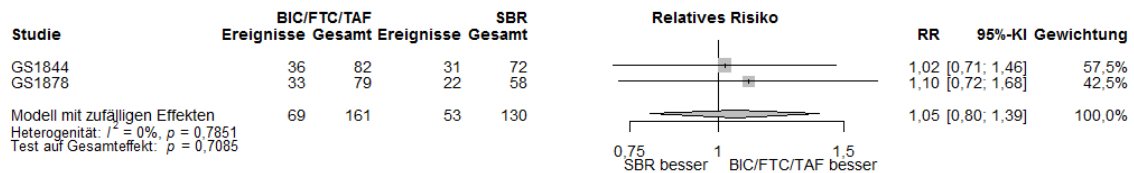


Abbildung 213: Meta-Analyse zu Verbesserung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,7851$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,05 [0,80; 1,39], $p=0,7085$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 212.

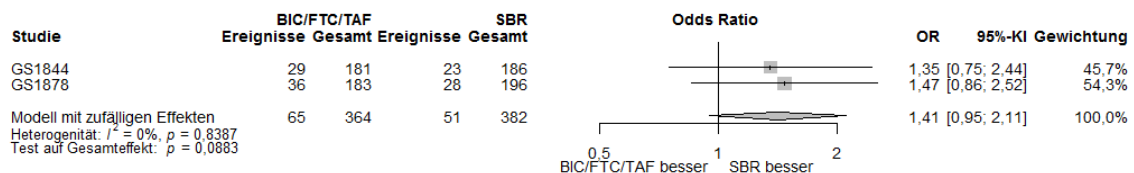
Verschlechterung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI)

Abbildung 214: Meta-Analyse zu Verschlechterung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

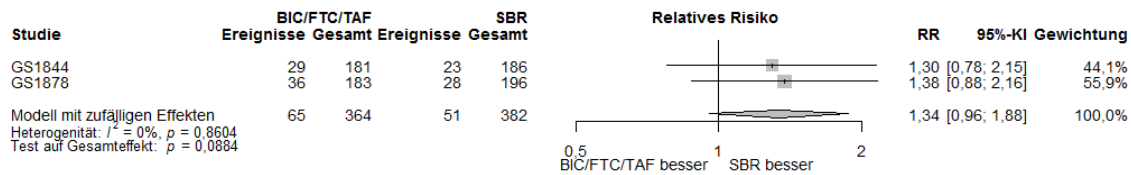


Abbildung 215: Meta-Analyse zu Verschlechterung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,8604$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,34 [0,96; 1,88], $p=0,0884$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 214.

Verbesserung Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI)

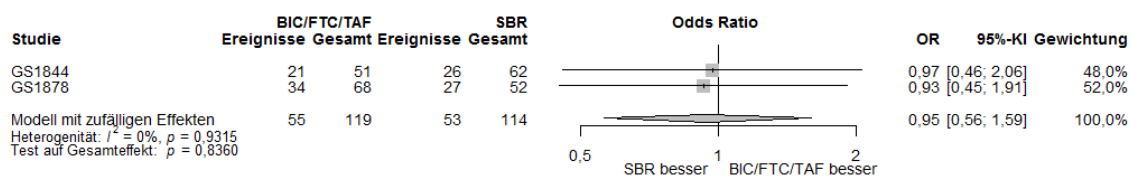


Abbildung 216: Meta-Analyse zu Verbesserung Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

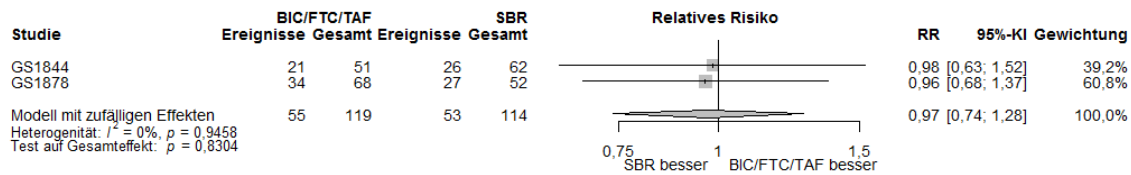


Abbildung 217: Meta-Analyse zu Verbesserung Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,9458$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,97 [0,74; 1,28], $p=0,8304$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 216.

Verschlechterung Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI)



Abbildung 218: Meta-Analyse zu Verschlechterung Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

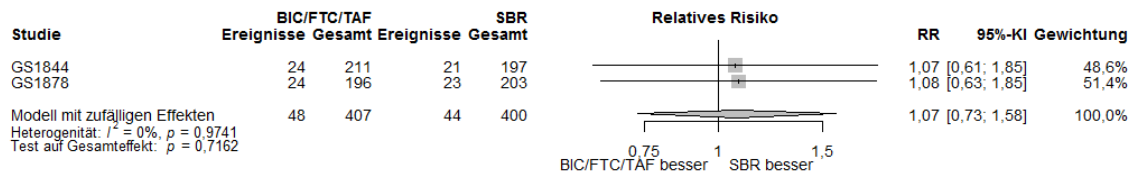


Abbildung 219: Meta-Analyse zu Verschlechterung Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,9741$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,07 [0,73; 1,58], $p=0,7162$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 218.

Verbesserung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI)

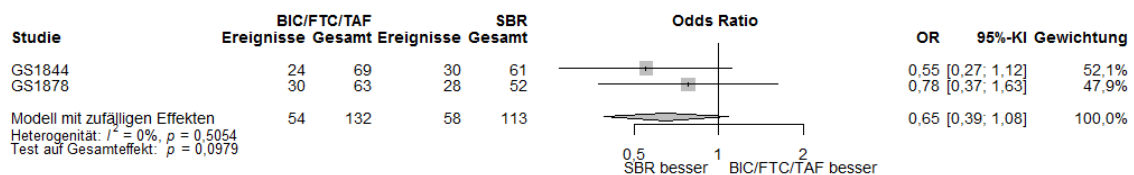


Abbildung 220: Meta-Analyse zu Verbesserung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

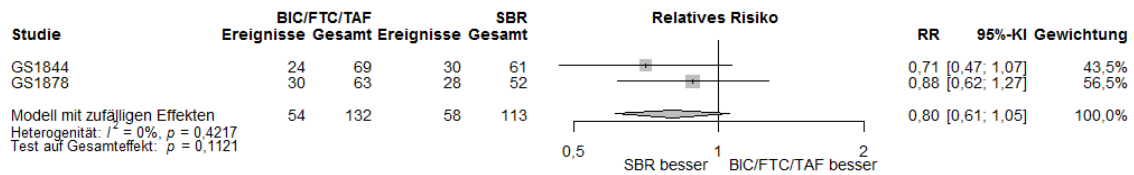


Abbildung 221: Meta-Analyse zu Verbesserung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,4217$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,80 [0,61; 1,05], $p=0,1121$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 220.

Verschlechterung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI)

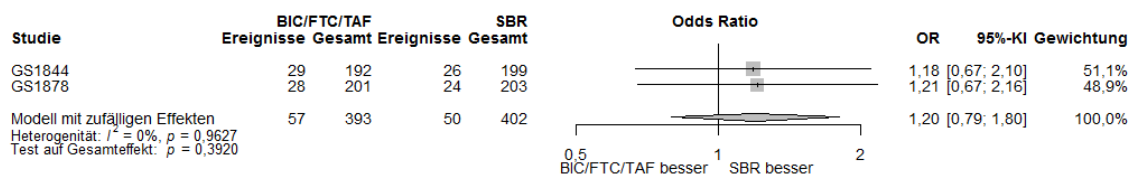


Abbildung 222: Meta-Analyse zu Verschlechterung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

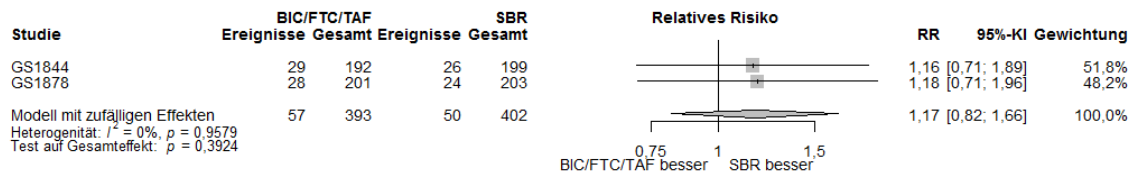


Abbildung 223: Meta-Analyse zu Verschlechterung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,9579$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,17 [0,82; 1,66], $p=0,3924$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 222.

Verbesserung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI)

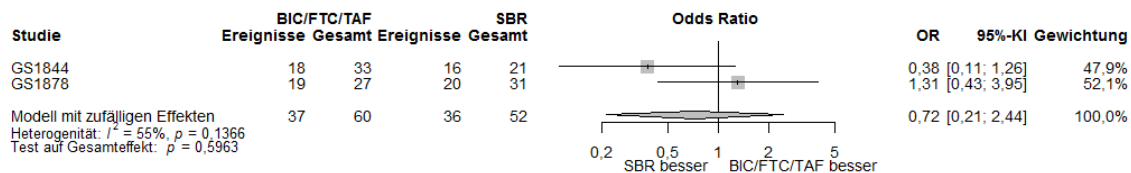


Abbildung 224: Meta-Analyse zu Verbesserung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

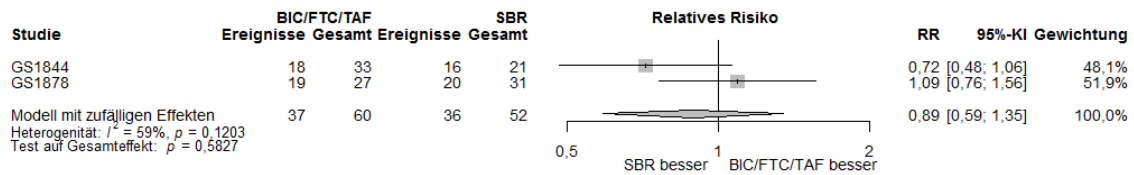


Abbildung 225: Meta-Analyse zu Verbesserung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,1203$; $I^2=59\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,89 [0,59; 1,35], $p=0,5827$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 224.

Verschlechterung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI)

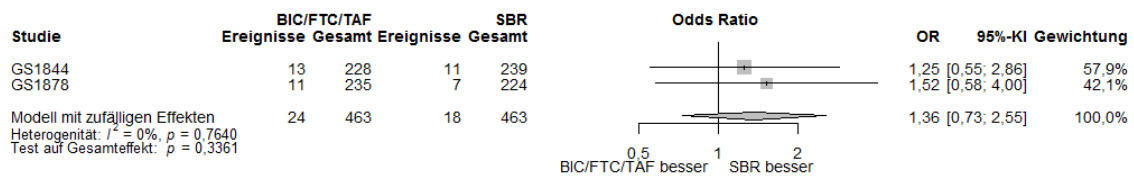


Abbildung 226: Meta-Analyse zu Verschlechterung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

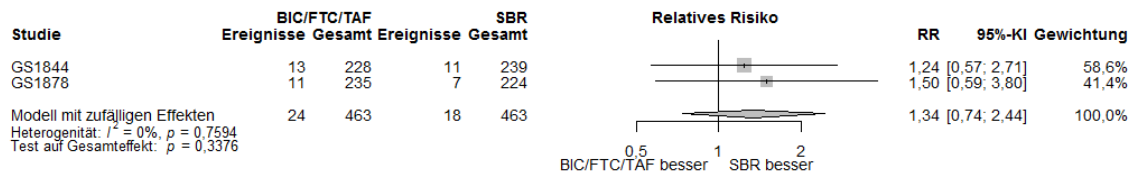


Abbildung 227: Meta-Analyse zu Verschlechterung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,7594$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,34 [0,74; 2,44], $p=0,3376$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 226.

Verbesserung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI)

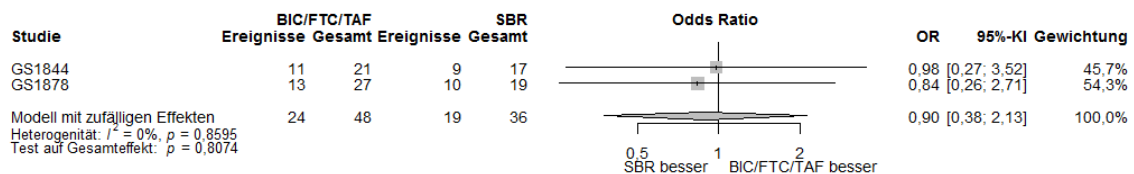


Abbildung 228: Meta-Analyse zu Verbesserung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

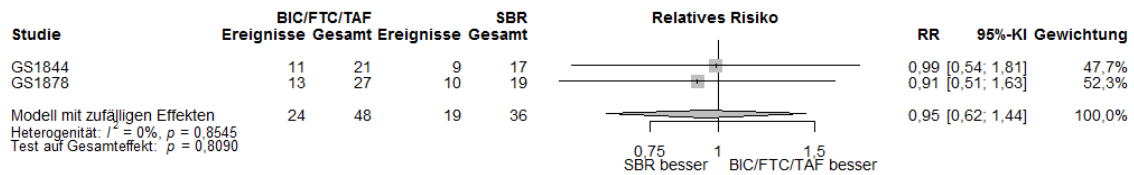


Abbildung 229: Meta-Analyse zu Verbesserung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,8545$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,62; 1,44], $p=0,8090$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 228.

Verschlechterung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI)

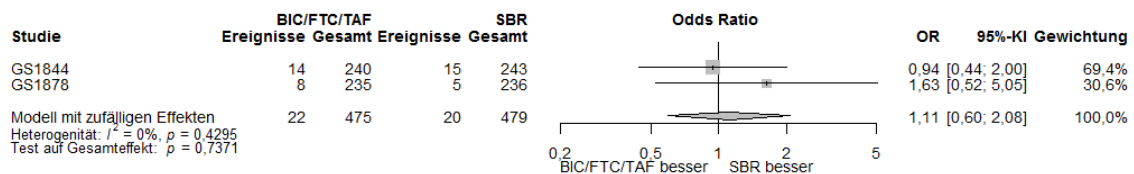


Abbildung 230: Meta-Analyse zu Verschlechterung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

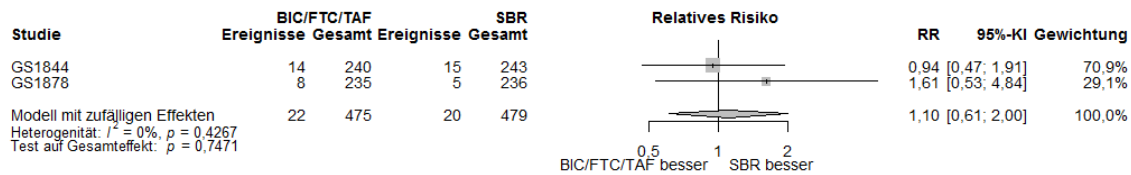


Abbildung 231: Meta-Analyse zu Verschlechterung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI) aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI)** zeigt – bei homogener Datenlage ($p=0,4267$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,10 [0,61; 2,00], $p=0,7471$). Auch das OR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 230.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

UE sind eine patientenrelevante Zielgröße und werden daher als Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen [17]. Im Rahmen der ärztlichen Betreuung unter einer antiretroviralen Therapie werden UE oder therapiebedingte Nebenwirkungen regelhaft erfasst. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Aufgrund der fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz der Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten wird auf die Bewertung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext verzichtet.

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.

Die Subgruppenanalysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Im Weiteren werden die Subgruppenanalysen zu antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten beschrieben. Dazu werden jeweils die p-Werte aller durchgeführten Interaktionstests zu dem Vergleich von BIC/FTC/TAF mit der jeweiligen zVT tabellarisch dargestellt. Daran anschließend werden die Subgruppenanalysen, deren Interaktionstests statistisch signifikant ($p < 0,05$) waren, zusammenfassend beschrieben und die Ergebnisse detailliert tabellarisch dargestellt. Auf die detaillierte Darstellung von Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wird verzichtet, da diese keine Auswirkung auf das Gesamtfazit haben (siehe 4.2.5.5).

Für Endpunkte, für die in der Gesamtpopulation ein POR als Effektschätzer berechnet wurde (da in mindestens einem Behandlungsarm $\leq 1\%$ Ereignisse), werden auch die Interaktionstests basierend auf dem POR berechnet.

Subgruppenanalysen werden angelehnt an die aktualisierten allgemeinen Methoden des IQWiG nur dann durchgeführt, wenn insgesamt mindestens elf Ereignisse (bei kategorialen Variablen) bzw. insgesamt mindestens 20 Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden (für kontinuierliche Variablen) [17].

4.3.1.3.2.1 Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

A priori waren in den Studien GS1489 und GS1490 folgende Subgruppenanalysen zu dem primären Endpunkt definiert:

Tabelle 4-158: Präspezifizierte Subgruppenvariablen in den eingeschlossenen Studien für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Subgruppenvariable	GS1489	GS1490	Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung
Alter	<50 Jahre ≥50 Jahre	<50 Jahre ≥50 Jahre	<50 Jahre ≥50 Jahre
Geschlecht	männlich weiblich	männlich weiblich	männlich weiblich
Rasse	schwarz nicht-schwarz	schwarz nicht-schwarz	kaukasisch nicht-kaukasisch
Region	USA ex-USA	USA ex-USA	USA ex-USA
Ausgangsviruslast	≤100.000 Kopien/mL >100.000 Kopien/mL	≤100.000 Kopien/mL >100.000 Kopien/mL	≤100.000 Kopien/mL >100.000 Kopien/mL
CD4-Zellzahl zu Baseline	<200 Zellen/μL ≥200 Zellen/μL	<200 Zellen/μL ≥200 Zellen/μL	<200 Zellen/μL ≥200 Zellen/μL
Adhärenz	<95% ≥95%	<95% ≥95%	- ^a
a: Die Adhärenz ist kein valides subgruppenbildendes Merkmal, da sich die in die einzelnen Subgruppen einzuschließenden Patienten erst im Laufe der Studie herausstellen. CD4=Cluster of Differentiation 4, USA=Vereinigte Staaten von Amerika			

Diese Subgruppenanalysen werden für folgende Endpunkte durchgeführt:

- Wirksamkeit:
 - Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)
 - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- Symptomatik anhand des HIV-SI: Responderanalysen für die Items
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
 - Responderanalyse des PCS (SF-36) und des MCS (SF-36)¹⁹
 - Responderanalyse des PSQI Gesamtscores
- UE:
 - SUE
 - UE Grad 3-4

¹⁹ Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 stellt die Responderanalyse der Summscores MCS und PCS die primär relevante Analyse dar, sodass lediglich für diese Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE von Interesse²⁰:
 - UE bei $\geq 3\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC)
 - SUE bei $\geq 1\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC)

Für den Endpunkt Mortalität und Therapieabbrüche aufgrund von UE werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da in den Studien zum zbAM nur sehr wenige dieser Ereignisse auftraten und die Durchführung von Subgruppenanalysen daher nicht sinnvoll ist. Außerdem werden für die Gesamtrate UE und AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie [6]) keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese Endpunkte lediglich ergänzend dargestellt wurden. Sofern für einen kontinuierlichen Endpunkt Responderanalysen vorliegen, werden Subgruppenanalysen lediglich für die Responderanalysen durchgeführt.

Detaillierte Ergebnisse werden für Virologisches Ansprechen (primärer Endpunkt in den eingeschlossenen Studien für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten), sofern sinnvoll, für alle durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Für die weiteren Endpunkte werden Ergebnisse zu Subgruppenanalysen, deren Interaktionstest eine Effektmodifikation ($p < 0,05$) zeigen, detailliert beschrieben.

Im Folgenden wird die Wahl der subgruppenbildenden Variablen bzw. die Relevanz der Cut-Offs begründet, sofern diese nicht natürlich vorgegeben sind:

Alter: Für die Subgruppenanalysen nach Alter wird die in den Studien präspezifizierte Einteilung in $</\geq 50$ Jahre übernommen.

Rasse: Da in Deutschland der Großteil der Bevölkerung kaukasischer Herkunft ist, scheint eine isolierte Betrachtung der kaukasischen Patienten im Hinblick auf die Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext sinnvoller als eine isolierte Betrachtung der schwarzen Patienten, wie in den Studien zum zbAM definiert. Diese Kategorisierung wurde entsprechend auf beide Studien zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten angewandt.

Länder/Region: Für die Subgruppenanalysen nach Ländern werden die in den Studien präspezifizierten Gruppierungen nach Region (USA vs. ex-USA) übernommen.

Krankheitsschwere: Wie bereits durch den G-BA und das IQWiG festgestellt, stellen die beiden Surrogatparameter CD4-Zellzahl und Viruslast im vorliegenden Anwendungsgebiet das Maß für die Krankheitsschwere dar: „Der Einsatz von Surrogat-Parametern, die eine

²⁰ Mit den Inzidenz-basierten und damit rein quantitativ selektierten UE werden die qualitativ zu selektierenden UE, die für das zbAM, die zVT oder das Krankheitsbild HIV von Interesse sind abgedeckt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

zeitnahe Bewertung des Krankheitsverlaufes ermöglichen, ist daher unumgänglich. Als Surrogatparameter zur Therapie HIV-Infizierter bewährt und etabliert sind die HI-Viruslast als Maß der Virusreplikation und die CD4-Zellzahl als Maß der („quantitativen“) Funktion des Immunsystems [...]“ [28].

Die Ausgangsviruslast, das heißt die Anzahl Virus-Kopien/mL zu Baseline, stellt ein Maß für die Krankheitsschwere dar – aus diesem Grund werden Studien zu antiretroviralen Arzneimitteln bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten in der Regel nach Ausgangsviruslast stratifiziert.

Die Kategorisierung der Ausgangsviruslast in $\leq/ > 100.000$ Kopien/mL wurde in beiden Studien gleich gewählt und wird hier als ein Indikator der Krankheitsschwere so übernommen.

Die CD4-Zellzahl ist ein Surrogat für den immunologischen Status, das zuverlässig die Abschätzung des individuellen Risikos, an AIDS zu erkranken, erlaubt: Generell muss ab einer CD4-Zellzahl von < 200 CD4-Zellen/ μ L mit zunehmender Dauer der Immunsuppression vermehrt mit dem Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen gerechnet werden [113]. Damit ist die Dynamik des CD4-Zellanstiegs gerade zu Beginn einer antiretroviralen Therapie klinisch hochrelevant, da die Patienten bei schnellerem Anstieg der CD4-Zellzahl auch rascher oberhalb des potentiellen Risiko-Bereichs für die Entwicklung AIDS-definierender Erkrankungen liegen.

In den Studien zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten wurde der Cut-Off für die Subgruppen nach CD4-Zellzahl zu Baseline auf 200 Zellen/ μ L festgelegt. Dies wird hier aufgrund der dargestellten medizinischen Rationale und der Präspezifizierung so übernommen. Darüber hinaus stellt die Kategorisierung nach $</ \geq 200$ Zellen/ μ L mittlerweile die im Grunde einzige medizinisch begründbare Rationale dar: Der in früheren Studien häufig gewählte Cut-Off bei 350 Zellen/ μ L begründete sich primär in den damals gültigen Leitlinien-Empfehlungen zum Therapiebeginn auf Basis der vorliegenden Evidenz zum verbesserten klinischen Outcome. Mittlerweile wird der Therapiebeginn in allen relevanten Leitlinien CD4-zellunabhängig empfohlen, sodass die Wahl eines anderen Cut-Offs als 200 Zellen/ μ L im Grunde willkürlich wäre.

Adhärenz: In den Studien wurden Subgruppenanalysen nach Adhärenz durchgeführt. Allerdings ist die Adhärenz kein valides subgruppenbildendes Merkmal, da sich die in den einzelnen Subgruppen einzuschließenden Patienten nicht durch ein zu Baseline definiertes Merkmal ergeben, sondern erst im Laufe der Studie. Somit wird diese Variable bei der Subgruppenbetrachtung nicht herangezogen.

Aufgrund unterschiedlicher Vergleichstherapien wird keine Meta-Analyse der beiden Studien zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten durchgeführt.

Grundsätzlich erscheint eine biologische Plausibilität von Effektmodifikationen vor allem durch die Subgruppenvariablen Geschlecht, Alter und Region in der vorliegenden Fragestellung fraglich:

- Im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede beschreibt auch der G-BA, dass „vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der HIV-Therapie ein geschlechtsspezifischer Unterschied virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet erscheint“ [114]; entsprechend folgt der G-BA auch nicht einer geschlechtsspezifischen Unterscheidung bei der Bewertung des Zusatznutzens [21]: „Unter Abwägung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sowie vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen aufgrund der Effektmodifikationen Ethnie und Geschlecht bei der Betrachtung des Zusatznutzens im vorliegenden Fall unberücksichtigt bleiben, wertet der G-BA die Ergebnisse zu den Endpunkten aufgrund der unterschiedlichen Effektrichtungen nicht als Zusatznutzen oder geringeren Nutzen.“. So werden bei der HIV-Infektion und der antiretroviralen Therapie zwar durchaus ganz allgemeine geschlechtsspezifische Unterschiede beschrieben – diese finden sich beispielsweise bei der bei Frauen generell etwas niedrigeren Viruslast, den etwas niedrigeren Ansprechraten und den etwas höheren Abbruchraten. Allerdings sind die Unterschiede in der Regel nicht substanzspezifisch. Des Weiteren liegt der Anteil männlicher Patienten aufgrund der höheren Prävalenz der HIV-1-Infektion unter Männern in Deutschland/Europa und den USA auch in Studien deutlich höher als der Anteil der weiblichen Patienten. Dies führt zu sehr geringen Patientenzahlen in der Subgruppe weiblicher Patienten, was die Aussagekraft von Subgruppenanalysen nach Geschlecht stark einschränkt.
- Auch für tatsächliche Effektmodifikationen durch die Subgruppenvariable Alter gibt es weder Evidenz noch lässt sich eine biologische Plausibilität herleiten. Zwar nimmt die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems mit zunehmendem Alter ab, sodass bei einer unbehandelten HIV-Infektion das Risiko für rasche CD4-Zellverluste bei erhöhter Virusreplikation steigt und ein höheres Lebensalter mit einer höheren Progressionsrate assoziiert ist [111] – entsprechend wurde bis vor wenigen Jahren ein Therapiestart auch vom Alter des Patienten abhängig gemacht und spätestens ab einem Alter >50 Jahre sollte im Zweifel mit der Therapie begonnen werden [110, 115] – allerdings ist davon auszugehen, dass altersspezifische Unterschiede nicht substanzspezifisch sind. Auch der G-BA folgt einer altersspezifischen Unterscheidung bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht: „Unter Abwägung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sowie vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse aufgrund der Effektmodifikationen Ethnie und Alter bei der Betrachtung des Zusatznutzens im vorliegenden Fall unberücksichtigt bleiben, wertet der G-BA die Ergebnisse zu den Endpunkten aufgrund der unterschiedlichen Effektrichtungen nicht als Zusatznutzen oder Schaden.“ [21].

- Die Aussagekraft der Subgruppenanalysen nach Region (USA vs. ex-USA) ist insofern begrenzt, als dass hier nicht nach einem Merkmal differenziert wird, für welches Effektmodifikationen eher plausibel erscheinen, die Rasse. Auch in den USA werden vorwiegend kaukasische Patienten eingeschlossen, damit ergeben sich keine Unterschiede hinsichtlich der Population zwischen den Regionen, die einen Unterschied biologisch plausibel erklären könnten. Dieses Merkmal wird als durch die Subgruppenvariable Rasse abgedeckt angesehen.

Eine tatsächliche Effektmodifikation ist durch die Subgruppenvariablen Geschlecht, Alter und Region somit nicht zu erwarten; entsprechend werden diese als nicht fazitrelevant erachtet. Im Folgenden werden diese Subgruppenanalysen daher zwar der Vollständigkeit halber durchgeführt und dargestellt, aber nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

4.3.1.3.2.1.1 Übersicht der durchgeführten Interaktionstests für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-159: p-Werte der Interaktionstests zu dem Vergleich von BIC/FTC/TAF vs. ABC/DTG/3TC (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, basierend auf dem RR, POR oder MD, Woche 48)

Studie GS1489		p-Wert des Interaktionstests					
		Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Ausgangsviruslast	CD4-Zellzahl zu Baseline
Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)		0,0414	0,6601	0,6691	0,4637	0,6307	0,7550
Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)		0,4736	0,6636	0,4642	0,0207	0,7970	0,5368
Responderanalyse Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI)	Verbesserung	0,1117	0,6062	0,3030	0,6468	0,6549	0,5717
	Verschlechterung	0,6426	0,2206	0,7050	0,5465	0,1509	0,9504
Responderanalyse Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI)	Verbesserung	0,3314	0,4530	0,8347	0,5986	0,7666	0,3980
	Verschlechterung	0,7562	0,6268	0,7564	0,3108	0,9858	0,6509
Responderanalyse Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI)	Verbesserung	0,6232	0,3819	0,4421	0,9139	0,4255	0,2590
	Verschlechterung	0,3381	0,3030	0,7997	0,6265	0,2583	0,4165
Responderanalyse Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI)	Verbesserung	0,9756	0,8349	0,2481	0,7646	0,1320	0,6877
	Verschlechterung	0,7482	0,8262	0,0688	0,5281	0,6653	0,6995
Responderanalyse Gedächtnisprobleme (HIV-SI)	Verbesserung	0,2291	0,9835	0,3618	0,3725	0,8290	0,0842
	Verschlechterung	0,6782	0,7326	0,6836	0,3549	0,1987	0,3657

Studie GS1489		p-Wert des Interaktionstests					
		Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Ausgangsvirus- last	CD4-Zellzahl zu Baseline
Endpunkt							
Responderanalyse Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI)	Verbesserung	0,7338	0,2592	0,3636	0,8843	0,2900	0,2703
	Verschlechterung	0,7716	0,3156	0,0968	0,1316	0,7387	0,7571
Responderanalyse Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI)	Verbesserung	0,6511	0,4305	0,0669	0,9010	0,2365	0,7717
	Verschlechterung	0,5149	0,2882	0,6113	0,3029	0,5025	0,6263
Responderanalyse Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV- SI)	Verbesserung	0,3554	0,1046	0,0028	0,0975	0,7164	0,4571
	Verschlechterung	0,1091	0,2082	0,0899	0,5170	0,3612	0,6845
Responderanalyse Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI)	Verbesserung	0,4207	0,6744	0,6127	0,7167	0,4889	0,0735
	Verschlechterung	0,3944	0,4064	0,1677	0,7616	0,8720	0,7384
Responderanalyse Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI)	Verbesserung	0,3850	0,4195	0,7252	0,5510	0,0659	0,9186
	Verschlechterung	0,4367	0,2336	0,8264	0,3072	0,3252	0,4502
Responderanalyse Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI)	Verbesserung	0,8633	0,5622	0,5866	0,8608	0,6989	0,4577
	Verschlechterung	0,6668	0,0643	0,0959	0,0962	0,4619	0,1215
Responderanalyse Husten oder Atemprobleme (HIV-SI)	Verbesserung	0,3685	0,2992	0,3657	0,2229	0,7049	0,7683
	Verschlechterung	0,3607	0,7301	0,2744	0,6641	0,3691	0,9453
Responderanalyse Kopfschmerzen (HIV- SI)	Verbesserung	0,6571	0,4172	0,9824	0,7519	0,1484	0,1801
	Verschlechterung	0,9438	0,3390	0,8713	0,1935	0,7056	0,0703

Studie GS1489		p-Wert des Interaktionstests					
		Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Ausgangsviruslast	CD4-Zellzahl zu Baseline
Endpunkt							
Responderanalyse Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden (HIV-SI)	Verbesserung	0,9330	0,1000	0,6609	0,7260	0,7284	0,0901
	Verschlechterung	0,1689	0,0845	0,9692	0,6521	0,7982	0,5118
Responderanalyse Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI)	Verbesserung	0,5474	0,3280	0,6293	0,4043	0,7233	0,3501
	Verschlechterung	0,9902	0,0710	0,6147	0,8658	0,4066	0,3850
Responderanalyse Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV- SI)	Verbesserung	0,8673	0,4617	0,5232	0,5522	0,5603	0,6029
	Verschlechterung	0,4419	0,1216	0,0391	0,3780	0,6395	0,1929
Responderanalyse Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI)	Verbesserung	0,7142	0,5647	0,7141	0,5847	0,3647	0,5014
	Verschlechterung	0,9265	0,2438	0,3926	0,3850	0,2576	0,2095
Responderanalyse Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI)	Verbesserung	0,8964	0,5911	0,3136	0,9423	0,5876	0,8493
	Verschlechterung	0,9998	0,1256	0,4794	0,7964	0,0508	0,9557
Responderanalyse Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV- SI)	Verbesserung	0,9576	0,5429	0,1448	0,8132	0,3990	0,3943
	Verschlechterung	0,5811	0,5225	0,7984	0,8519	0,2889	0,5676

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

Studie GS1489		p-Wert des Interaktionstests					
		Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Ausgangsviruslast	CD4-Zellzahl zu Baseline
Responderanalyse Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI)	Verbesserung	0,6711	0,4150	0,5767	0,9918	0,8270	0,1059
	Verschlechterung	0,6561	0,4315	0,4656	0,5699	0,6134	0,7710
Responderanalyse PCS (SF-36)		0,7443	0,9165	0,2629	0,4992	0,6577	0,5983
Responderanalyse MCS (SF-36)		0,6983	0,8154	0,8077	0,9078	0,3490	0,9077
Responderanalyse PSQI Gesamtscore	Verbesserung	0,5299	0,2424	0,1811	0,5886	0,5326	0,8882
	Verschlechterung	0,9374	0,6081	0,1912	0,0268	0,7925	0,9476
Mortalität		Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt					
SUE		0,2562	0,3127	0,5719	0,0817	0,5102	0,4999
UE Grad 3-4		0,2101	0,5000	0,3337	0,9849	0,1588	0,4258
Therapieabbrüche aufgrund UE		Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)		0,8515	0,9908	0,5930	0,7914	0,0339	0,6389
Fatigue (PT)		0,7840	0,1446	0,4922	0,6212	0,1121	0,4271
Pyrexie (PT)		0,3989	0,1731	0,2100	0,8021	0,2510	0,2342
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)		0,6152	0,8510	0,3689	0,7585	0,6985	0,1834
Bronchitis (PT)		0,5841	0,6231	0,7220	0,0415	0,9947	0,7609
Syphilis (PT)		0,2938	n.b.	0,4722	0,9996	0,0517	0,9420
Infektion der oberen Atemwege (PT)		0,3046	0,4578	0,8785	0,1163	0,6680	0,7335
Nasopharyngitis (PT)		0,6378	0,4476	0,3822	0,3704	0,9288	0,9407
Gonorrhoe (PT)		n.b.	n.b.	0,2597	0,3518	0,1024	0,8634
Sinusitis (PT)		0,6707	0,4838	0,7892	0,7189	0,7202	0,1192

Studie GS1489	p-Wert des Interaktionstests					
	Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Ausgangsviruslast	CD4-Zellzahl zu Baseline
Gastroenteritis (PT)	0,7858	0,3030	0,4962	0,7425	0,1649	0,3947
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,7160	0,3126	0,4474	0,8202	0,0967	0,9365
Kopfschmerz (PT)	0,3500	0,3696	0,7002	0,5850	0,3959	0,8969
Schwindel (PT)	0,1193	0,7752	0,9011	0,1921	0,7951	0,2527
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	0,9654	0,6156	0,7647	0,6641	0,5662	0,8785
Schlaflosigkeit (PT)	0,7846	0,1475	0,7224	0,7184	0,8854	0,4061
Angst (PT)	0,6745	0,6082	0,3183	0,8924	0,7361	0,3379
Depression (PT)	0,9614	0,9807	0,5309	0,4977	0,2132	0,8218
Abnorme Träume (PT)	n.b.	0,9241	0,5528	0,6496	0,2502	0,6012
Schlafstörung (PT)	0,6166	0,9380	0,8920	0,9685	0,0740	0,9396
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	0,2217	0,7627	0,9505	0,0178	0,2765	0,4935
Husten (PT)	0,2040	0,7716	0,6666	0,7136	0,4803	0,9502
Oropharyngeale Schmerzen (PT)	0,2625	0,9233	0,9668	0,2065	0,9455	n.b.
Sinus-Sekretstauung (PT)	n.b.	0,6268	0,5712	0,3135	0,8240	0,7628
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	0,4394	0,3076	0,1656	0,2436	0,6048	0,2992
Hautausschlag (PT)	0,4166	0,3745	0,7552	0,6413	0,4728	0,7129
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0,8570	0,5857	0,3258	0,4149	0,0931	0,8665
Diarrhoe (PT)	0,5895	0,7684	0,6434	0,9396	0,1212	0,3849
Übelkeit (PT)	0,8618	0,8825	0,1601	0,3672	0,4610	0,4837
Abdominalschmerz (PT)	0,5045	n.b.	0,8812	0,2615	0,3730	0,4104

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

Studie GS1489	p-Wert des Interaktionstests					
	Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Ausgangsviruslast	CD4-Zellzahl zu Baseline
Erbrechen (PT)	0,2460	0,2758	0,1027	0,6109	0,5909	0,3975
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	0,0346	0,0124	0,0387	0,2566	0,8049	0,1062
Arthralgie (PT)	0,2270	0,6142	0,4124	0,2720	0,8525	0,1565
Rückenschmerzen (PT)	0,8996	0,2140	0,5318	0,4166	0,6095	0,5722
Vaskuläre Erkrankungen (SOC)	0,2022	0,8890	0,2162	0,8924	0,8949	0,7841
Hypertonie (PT)	0,6195	0,4116	0,6310	0,8900	0,8871	0,4862
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	n.b.	0,3495	0,5136	0,7551	0,2637	0,4901
Saisonale Allergien (PT) ^a	n.b.	0,8076	0,2348	0,6839	n.b.	0,7075

a: Auf Basis des POR berechnet.
Fett gedruckte p-Werte zeigen eine signifikante Interaktion zum Niveau $\alpha=0,05$ an
Die Interaktionstests wurden mit der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.
CD4=Cluster of Differentiation 4, HIV-SI=HIV Symptom Index, MCS=Mentaler Summenscore, n.b.=Nicht berechenbar, PCS=Körperlicher Summenscore, POR=Peto Odds Ratio, PSQI=Pittsburg Schlafqualitäts-Index, PT=Preferred Term, SF-36=Short Form 36, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-160: p-Werte der Interaktionstests zu dem Vergleich von BIC/FTC/TAF vs. DTG+FTC/TAF (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, basierend auf dem OR, POR oder MD, Woche 48)

Studie GS1490	p-Wert des Interaktionstests					
	Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Ausgangsviruslast	CD4-Zellzahl zu Baseline
Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)	0,4255	0,8043	0,8556	0,3161	0,3350	0,9679

Studie GS1490		p-Wert des Interaktionstests					
		Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Ausgangsvirus- last	CD4-Zellzahl zu Baseline
Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)		0,4430	0,8498	0,0679	0,5126	0,3539	0,8568
Responderanalyse Fatigue oder Energieverlust (HIV- SI)	Verbesserung	0,8752	0,1475	0,7702	0,7269	0,7702	0,0442
	Verschlechterung	0,8660	0,8666	0,5308	0,9397	0,5308	0,0527
Responderanalyse Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI)	Verbesserung	0,1119	0,3236	0,5575	0,9195	0,7924	0,0416
	Verschlechterung	0,7458	0,2055	0,3542	0,3425	0,1934	0,2617
Responderanalyse Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV- SI)	Verbesserung	0,6051	0,6879	0,5246	0,8694	0,6600	0,2446
	Verschlechterung	0,2590	0,7639	0,1340	0,7174	0,9740	0,1801
Responderanalyse Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI)	Verbesserung	0,1196	0,3151	0,1172	0,7947	0,2703	0,5413
	Verschlechterung	0,3430	0,4592	0,3301	0,5362	0,9067	0,3822
Responderanalyse Gedächtnisprobleme (HIV-SI)	Verbesserung	0,9108	0,0425	0,7263	0,7002	0,3004	0,4286
	Verschlechterung	0,4432	0,5039	0,2192	0,4870	0,4711	0,9567
Responderanalyse Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI)	Verbesserung	0,8748	0,7509	0,2246	0,9186	0,8603	0,9467
	Verschlechterung	0,0711	0,2258	0,0413	0,6478	0,5121	0,5703
Responderanalyse Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI)	Verbesserung	0,3850	0,1392	0,3842	0,5289	0,3141	0,5867
	Verschlechterung	0,5888	0,5693	0,9557	0,8775	0,5480	0,1246

Studie GS1490		p-Wert des Interaktionstests					
		Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Ausgangsvirus- last	CD4-Zellzahl zu Baseline
Responderanalyse Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV- SI)	Verbesserung	0,7592	0,6646	0,1514	0,8413	0,9973	0,7292
	Verschlechterung	0,2749	0,7090	0,8620	0,6331	0,4361	0,7994
Responderanalyse Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI)	Verbesserung	0,4955	0,5096	0,6175	0,0367	0,0493	0,1246
	Verschlechterung	0,8594	0,7067	0,4497	0,9152	0,8224	0,8259
Responderanalyse Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV- SI)	Verbesserung	0,3624	0,3963	0,3557	0,7625	0,3025	0,0512
	Verschlechterung	0,3885	0,0175	0,2525	0,1537	0,9617	0,7904
Responderanalyse Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI)	Verbesserung	0,0203	0,5126	0,3945	0,6742	0,1256	0,4073
	Verschlechterung	0,2074	0,7841	0,6647	0,2921	0,5936	0,8417
Responderanalyse Husten oder Atemprobleme (HIV- SI)	Verbesserung	0,6608	0,2180	0,1961	0,3263	0,5274	0,9444
	Verschlechterung	0,6102	0,1669	0,8557	0,2719	0,2407	0,0347
Responderanalyse Kopfschmerzen (HIV- SI)	Verbesserung	0,1639	0,8827	0,0103	0,0456	0,4892	0,0793
	Verschlechterung	0,6408	0,2010	0,3898	0,6317	0,0913	0,2650
Responderanalyse Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden (HIV-SI)	Verbesserung	0,0731	0,6566	0,6616	0,6411	0,3895	0,4476
	Verschlechterung	0,6616	0,9069	0,0179	0,6132	0,5200	0,5165

Studie GS1490		p-Wert des Interaktionstests					
		Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Ausgangsvirus- last	CD4-Zellzahl zu Baseline
Responderanalyse Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI)	Verbesserung	0,7138	0,9273	0,6345	0,3120	0,7110	0,1728
	Verschlechterung	0,8356	0,5489	0,1110	0,2898	0,1012	0,3168
Responderanalyse Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI)	Verbesserung	0,7104	0,7656	0,8814	0,3386	0,8491	0,2678
	Verschlechterung	0,7902	0,7188	0,1050	0,5933	0,4796	0,2278
Responderanalyse Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI)	Verbesserung	0,4014	0,3263	0,8298	0,6300	0,9201	0,3066
	Verschlechterung	0,6235	0,6443	0,3929	0,6582	0,1617	0,5463
Responderanalyse Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI)	Verbesserung	0,0929	0,3497	0,8051	0,2659	0,9767	0,0285
	Verschlechterung	0,2206	0,2763	0,3687	0,0895	0,2519	0,9197
Responderanalyse Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI)	Verbesserung	0,3299	0,4103	0,1526	0,8752	0,6628	0,7375
	Verschlechterung	0,6598	0,9635	0,3298	0,9322	0,5477	0,4660
Responderanalyse Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI)	Verbesserung	0,8634	0,0105	0,3496	0,9640	0,3120	0,4782
	Verschlechterung	0,9606	0,4188	0,0691	0,4098	0,2932	0,4665

Studie GS1490		p-Wert des Interaktionstests					
		Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Ausgangsvirus- last	CD4-Zellzahl zu Baseline
Responderanalyse PCS (SF-36)		0,5120	0,2837	0,6118	0,7607	0,6425	0,9674
Responderanalyse MCS (SF-36)		0,3357	0,0393	0,0053	0,9762	0,5686	0,5798
Responderanalyse PSQI Gesamtscore	Verbesserung	0,2613	0,3396	0,7079	0,9492	0,2616	1,0000
	Verschlechterung	0,0706	0,3910	0,4823	0,8817	0,3337	0,5753
Mortalität		Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt					
SUE		0,8389	0,3210	0,7621	0,9610	0,6947	0,0819
UE Grad 3-4		0,9211	0,0395	0,9193	0,4287	0,2637	0,4949
Therapieabbrüche aufgrund UE		Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)		0,2720	0,5856	0,1851	0,7059	0,5531	0,9263
Fatigue (PT)		0,6645	0,4520	0,1745	0,0640	0,8916	0,9508
Pyrexie (PT)		0,3271	0,2356	0,4604	0,0990	0,6172	0,8342
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)		0,9685	0,9159	0,3399	0,5406	0,4345	0,3841
Bronchitis (PT)		0,6712	0,5672	0,2638	0,1353	0,3363	0,6010
Syphilis (PT)		0,1144	n.b.	0,6874	0,8157	0,7591	0,5584
Infektion der oberen Atemwege (PT)		0,3213	0,7525	0,9798	0,2719	0,7171	0,6318
Nasopharyngitis (PT)		0,0825	0,9568	0,8893	0,9521	0,5598	0,6821
Gonorrhoe (PT)		0,6618	n.b.	0,5310	0,3360	0,1968	0,9237
Analchlamydieninfektion (PT)		n.b.	n.b.	0,6601	0,2769	0,3549	n.b.
Chlamydieninfektion (PT) ^a		0,7152	n.b.	0,4788	0,1881	0,5676	0,6716
Grippe (PT)		0,8591	0,6479	0,3488	0,6145	0,7470	0,7742

Studie GS1490	p-Wert des Interaktionstests					
	Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Ausgangsvirus- last	CD4-Zellzahl zu Baseline
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,2265	0,7419	0,3613	0,6711	0,9251	0,9405
Kopfschmerz (PT)	0,7260	0,6027	0,4494	0,7397	0,4142	0,5902
Schwindel (PT)	0,8896	0,1779	0,4588	0,0871	0,6257	0,2028
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	0,5425	0,1177	0,8864	0,0531	0,5741	0,1124
Schlaflosigkeit (PT)	0,6003	0,2010	0,1149	0,1352	0,3512	0,6569
Angst (PT) ^a	0,8414	n.b.	0,0910	0,5639	0,5336	0,3813
Depression (PT)	0,5014	0,4016	0,8317	0,4363	0,7259	0,1505
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	0,5411	0,7886	0,7484	0,3305	0,2107	0,3267
Husten (PT)	0,6487	0,8834	0,2392	0,7416	0,3737	0,1941
Oropharyngeale Schmerzen (PT)	0,1773	0,9638	0,3574	0,6552	0,9111	n.b.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	0,7299	0,9700	0,7684	0,3638	0,0760	0,1706
Hautausschlag (PT)	0,0948	0,4453	0,0978	0,4375	0,8691	0,7787
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0,1047	0,1754	0,7597	0,0205	0,3137	0,7660
Diarrhoe (PT)	0,2170	0,0486	0,6646	0,9132	0,6943	0,7216
Übelkeit (PT)	0,0398	0,8143	0,1552	0,0100	0,5446	0,8628
Abdominalschmerz (PT)	0,3111	0,5092	0,1517	0,7018	0,8462	0,4618
Erbrechen (PT)	0,1348	0,2577	0,1961	0,1723	0,6656	0,1355
Dyspepsie (PT)	0,8279	0,7286	0,3521	0,2211	0,3003	0,6880
Oberbauchschmerzen (PT)	0,4783	0,1529	0,3745	0,4781	0,6040	n.b.

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

Studie GS1490	p-Wert des Interaktionstests					
	Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Ausgangsvirus- last	CD4-Zellzahl zu Baseline
Flatulenz (PT)	0,3809	0,1865	0,3704	0,2910	0,4454	0,2324
Obstipation (PT)	0,8438	0,5194	0,8179	0,6201	0,9424	0,5478
Hämorrhoiden (PT)	0,3388	0,4540	0,8156	0,0977	0,7273	0,8138
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	0,9323	0,3266	0,3273	0,6649	0,5740	0,9250
Arthralgie (PT)	0,5491	0,1767	0,4731	0,1000	0,3761	0,8701
Rückenschmerzen (PT)	0,8441	0,8671	0,7218	0,1842	0,6868	0,7419
Vaskuläre Erkrankungen (SOC)	0,9552	0,6005	0,3895	0,4326	0,2717	0,6386
Hypertonie (PT)	0,8438	0,4630	0,2829	0,5242	0,2476	0,1287
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	0,7777	0,6804	0,4005	0,6019	0,7062	0,4329
Lymphadenopathie (PT)	0,8965	0,6297	0,9258	0,1865	0,5147	0,4692
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen) (SOC)	0,8568	0,8980	0,1310	0,5353	0,4524	0,7660
Anogenitale Warzen (PT)	n.b.	0,9037	0,1280	0,1678	0,9776	n.b.

a: auf Basis des POR berechnet.
 Fett gedruckte p-Werte zeigen eine signifikante Interaktion zum Niveau $\alpha=0,05$ an.
 Die Interaktionstests wurden mit der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.
 CD4=Cluster of Differentiation 4, HIV-SI=HIV Symptom Index, MCS=Mentaler Summenscore, n.b.=Nicht berechenbar, PCS=Körperlicher Summenscore, POR=Peto Odds Ratio, PSQI=Pittsburg Schlafqualitäts-Index, PT=Preferred Term, SF-36=Short Form 36, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.2.1.2 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (Studie GS1489)

Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)

Da Virologisches Ansprechen der primäre Endpunkt war, für den Subgruppenanalysen präspezifiziert wurden, werden zu diesem Endpunkt alle Subgruppenanalysen detailliert dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.3.1).

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Geschlecht ($p=0,6601$), Rasse ($p=0,6691$), Region ($p=0,4637$), Ausgangsviruslast ($p=0,6307$) oder für CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,7550$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Alter ($p=0,0414$). In der Subgruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das RR [95%-KI] 0,98 [0,93; 1,02] mit $p=0,3357$ und in der Gruppe der Patienten ≥ 50 Jahre beträgt es 1,11 [0,99; 1,24] mit $p=0,0721$. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht und eine tatsächliche Effektmodifikation durch Alter ohnehin nicht zu erwarten ist, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4736$), Geschlecht ($p=0,6636$), Rasse ($p=0,4642$), Ausgangsviruslast ($p=0,7970$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,5368$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Region ($p=0,0207$). In der Subgruppe der Patienten aus USA beträgt die MD [95%-KI] 24,00 [-10,30; 58,30] mit $p=0,1702$ und in der Gruppe der Patienten aus ex-USA beträgt sie -52,00 [-106,47; 2,47] mit $p=0,0614$. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht und eine tatsächliche Effektmodifikation durch Region ohnehin nicht zu erwarten ist, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Symptomatik anhand des HIV-SI (Responderanalyse)

Verbesserung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,1117$), Geschlecht ($p=0,6062$), Rasse ($p=0,3030$), Region ($p=0,6468$), Ausgangsviruslast ($p=0,6549$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,5717$).

Verschlechterung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6426$), Geschlecht ($p=0,2206$), Rasse ($p=0,7050$), Region ($p=0,5465$), Ausgangsviruslast ($p=0,1509$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,9504$).

Verbesserung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3314$), Geschlecht ($p=0,4530$), Rasse ($p=0,8347$), Region ($p=0,5986$), Ausgangsviruslast ($p=0,7666$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,3980$).

Verschlechterung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7562$), Geschlecht ($p=0,6268$), Rasse ($p=0,7564$), Ausgangsviruslast ($p=0,3108$), CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,9858$) oder Region ($p=0,6509$).

Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6232$), Geschlecht ($p=0,3819$), Rasse ($p=0,4421$), Region ($p=0,9139$), Ausgangsviruslast ($p=0,4255$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,2590$).

Verschlechterung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3381$), Geschlecht ($p=0,3030$), Rasse ($p=0,7997$), Region ($p=0,6265$), Ausgangsviruslast ($p=0,2583$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,4165$).

Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9756$), Geschlecht ($p=0,8349$), Rasse ($p=0,2481$), Region ($p=0,7646$), Ausgangsviruslast ($p=0,1320$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,6877$).

Verschlechterung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7482$), Geschlecht ($p=0,8262$), Rasse ($p=0,0688$), Region ($p=0,5281$), Ausgangsviruslast ($p=0,6653$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,6995$).

Verbesserung Gedächtnisprobleme (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,2291$), Geschlecht ($p=0,9835$), Rasse ($p=0,3618$), Region ($p=0,3725$), Ausgangsviruslast ($p=0,8290$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,0842$).

Verschlechterung Gedächtnisprobleme (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6782$), Geschlecht ($p=0,7326$), Rasse ($p=0,6836$), Region ($p=0,3549$), Ausgangsviruslast ($p=0,1987$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,3657$).

Verbesserung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7338$), Geschlecht ($p=0,2592$), Rasse ($p=0,3636$), Region ($p=0,8843$), Ausgangsviruslast ($p=0,2900$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,2703$).

Verschlechterung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7716$), Geschlecht ($p=0,3156$), Rasse ($p=0,0968$), Region ($p=0,1316$), Ausgangsviruslast ($p=0,7387$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,7571$).

Verbesserung Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6511$), Geschlecht ($p=0,4305$), Rasse ($p=0,0669$), Region ($p=0,9010$), Ausgangsviruslast ($p=0,2365$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,7717$).

Verschlechterung Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5149$), Geschlecht ($p=0,2882$), Rasse ($p=0,6113$), Region ($p=0,3029$), Ausgangsviruslast ($p=0,5025$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,6263$).

Verbesserung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3554$), Geschlecht ($p=0,1046$), Region ($p=0,0975$), Ausgangsviruslast ($p=0,7164$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,4571$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Rasse ($p=0,0028$). In der Subgruppe der kaukasischen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 0,79 [0,56; 1,11] mit $p=0,1802$ und in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten beträgt es 2,03 [1,20; 3,44] mit $p=0,0081$. Bei nicht-kaukasischen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF. Da diese Patientengruppe im Zusammenhang mit dem deutschen Versorgungskontext eine untergeordnete Rolle spielt, wird diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Verschlechterung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,1091$), Geschlecht ($p=0,2082$), Rasse ($p=0,0899$), Region ($p=0,5170$), Ausgangsviruslast ($p=0,3612$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,6845$).

Verbesserung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4207$), Geschlecht ($p=0,6744$), Rasse ($p=0,6127$), Region ($p=0,7167$), Ausgangsviruslast ($p=0,4889$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,0735$).

Verschlechterung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3944$), Geschlecht ($p=0,4064$), Rasse ($p=0,1677$), Region ($p=0,7616$), Ausgangsviruslast ($p=0,8720$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,7384$).

Verbesserung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3850$), Geschlecht ($p=0,4195$), Rasse ($p=0,7252$), Region ($p=0,5510$), Ausgangsviruslast ($p=0,0659$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,9186$).

Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4367$), Geschlecht ($p=0,2336$), Rasse ($p=0,8264$), Region ($p=0,3072$), Ausgangsviruslast ($p=0,3252$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,4502$).

Verbesserung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8633$), Geschlecht ($p=0,5622$), Rasse ($p=0,5866$), Region ($p=0,8608$), Ausgangsviruslast ($p=0,6989$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,4577$).

Verschlechterung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6668$), Geschlecht ($p=0,0643$), Rasse ($p=0,0959$), Region ($p=0,0962$), Ausgangsviruslast ($p=0,4619$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,1215$).

Verbesserung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3685$), Geschlecht ($p=0,2992$), Rasse ($p=0,3657$), Region ($p=0,2229$), Ausgangsviruslast ($p=0,7049$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,7683$).

Verschlechterung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3607$), Geschlecht ($p=0,7301$), Rasse ($p=0,2744$), Region ($p=0,6641$), Ausgangsviruslast ($p=0,3691$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,9453$).

Verbesserung Kopfschmerzen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6571$), Geschlecht ($p=0,4172$), Rasse ($p=0,9824$), Region ($p=0,7519$), Ausgangsviruslast ($p=0,1484$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,1801$).

Verschlechterung Kopfschmerzen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9438$), Geschlecht ($p=0,3390$), Rasse ($p=0,8713$), Region ($p=0,1935$), Ausgangsviruslast ($p=0,7056$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,0703$).

Verbesserung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9330$), Geschlecht ($p=0,1000$), Rasse ($p=0,6609$), Region ($p=0,7260$), Ausgangsviruslast ($p=0,7284$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,0901$).

Verschlechterung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,1689$), Geschlecht ($p=0,0845$), Rasse ($p=0,9692$), Region ($p=0,6521$), Ausgangsviruslast ($p=0,7982$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,5118$).

Verbesserung Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5474$), Geschlecht ($p=0,3280$), Rasse ($p=0,6293$), Region ($p=0,4043$), Ausgangsviruslast ($p=0,7233$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,3501$).

Verschlechterung Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9902$), Geschlecht ($p=0,0710$), Rasse ($p=0,6147$), Region ($p=0,8658$), Ausgangsviruslast ($p=0,4066$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,3850$).

Verbesserung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8673$), Geschlecht ($p=0,4617$), Rasse ($p=0,5232$), Region ($p=0,5522$), Ausgangsviruslast ($p=0,5603$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,6029$).

Verschlechterung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4419$), Geschlecht ($p=0,1216$), Region ($p=0,3780$), Ausgangsviruslast ($p=0,6395$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,1929$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Rasse ($p=0,0391$). In der Subgruppe der kaukasischen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 1,58 [0,83; 3,01] mit $p=0,1669$ und in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten beträgt es 0,53 [0,24; 1,19] mit $p=0,1246$. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Verbesserung Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7142$), Geschlecht ($p=0,5647$), Rasse ($p=0,7141$), Region ($p=0,5847$), Ausgangsviruslast ($p=0,3647$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,5014$).

Verschlechterung Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,9265), Geschlecht (p=0,2438), Rasse (p=0,3926), Region (p=0,3850), Ausgangsviruslast (p=0,2576) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,2095).

Verbesserung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,8964), Geschlecht (p=0,5911), Rasse (p=0,3136), Region (p=0,9423), Ausgangsviruslast (p=0,5876) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,8493).

Verschlechterung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,9998), Geschlecht (p=0,1256), Rasse (p=0,4794), Region (p=0,7964), Ausgangsviruslast (p=0,0508) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,9557).

Verbesserung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,9576), Geschlecht (p=0,5429), Rasse (p=0,1448), Region (p=0,8132), Ausgangsviruslast (p=0,3990) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,3943).

Verschlechterung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,5811), Geschlecht (p=0,5225), Rasse (p=0,7984), Region (p=0,8519), Ausgangsviruslast (p=0,2889) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,5676).

Verbesserung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,6711), Geschlecht (p=0,4150), Rasse (p=0,5767), Region (p=0,9918), Ausgangsviruslast (p=0,8270) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,1059).

Verschlechterung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,6561), Geschlecht (p=0,4315), Rasse (p=0,4656), Region (p=0,5699), Ausgangsviruslast (p=0,6134) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,7710).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Responderanalyse)***Responderanalyse PCS (SF-36)***

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,7443), Geschlecht (p=0,9165), Rasse (p=0,2629), Region (p=0,4992), Ausgangsviruslast (p=0,6577) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,5983).

Responderanalyse MCS (SF-36)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6983$), Geschlecht ($p=0,8154$), Rasse ($p=0,8077$), Region ($p=0,9078$), Ausgangsviruslast ($p=0,3490$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,9077$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PSQI (Responderanalyse)**Verbesserung PSQI Gesamtscore**

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5299$), Geschlecht ($p=0,2424$), Rasse ($p=0,1811$), Region ($p=0,5886$), Ausgangsviruslast ($p=0,5326$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,8882$).

Verschlechterung PSQI Gesamtscore

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9374$), Geschlecht ($p=0,6081$), Rasse ($p=0,1912$), Ausgangsviruslast ($p=0,7925$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,9476$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Region ($p=0,0268$). In der Subgruppe der Patienten aus USA beträgt das RR [95%-KI] 0,75 [0,43; 1,29] mit $p=0,2937$ und in der Gruppe der Patienten aus ex-USA beträgt es 2,83 [0,99; 8,06] mit $p=0,0521$. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht und eine tatsächliche Effektmodifikation durch Region ohnehin nicht zu erwarten ist, ist diese nicht fazitrelevant.

Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in der Studie wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,2562$), Geschlecht ($p=0,3127$), Rasse ($p=0,5719$), Region ($p=0,0817$), Ausgangsviruslast ($p=0,5102$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,4999$).

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,2101$), Geschlecht ($p=0,5000$), Rasse ($p=0,3337$), Region ($p=0,9849$), Ausgangsviruslast ($p=0,1588$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,4258$).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in der Studie wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Unerwünschte Ereignisse bei $\geq 3\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)***

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8515$), Geschlecht ($p=0,9908$), Rasse ($p=0,5930$), Region ($p=0,7914$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,6389$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast ($p=0,0339$). In der Subgruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/mL beträgt das RR [95%-KI] 0,59 [0,40; 0,87] mit $p=0,0081$ und in der Gruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast > 100.000 Kopien/mL beträgt es 1,62 [0,69; 3,78] mit $p=0,2667$. Bei Patienten mit Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/mL besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF.

Fatigue (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7840$), Geschlecht ($p=0,1446$), Rasse ($p=0,4922$), Region ($p=0,6212$), Ausgangsviruslast ($p=0,1121$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,4271$).

Pyrexie (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3989$), Geschlecht ($p=0,1731$), Rasse ($p=0,2100$), Region ($p=0,8021$), Ausgangsviruslast ($p=0,2510$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,2342$).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6152$), Geschlecht ($p=0,8510$), Rasse ($p=0,3689$), Region ($p=0,7585$), Ausgangsviruslast ($p=0,6985$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,1834$).

Bronchitis (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5841$), Geschlecht ($p=0,6231$), Rasse ($p=0,7220$), Ausgangsviruslast ($p=0,9947$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,7609$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Region ($p=0,0415$). In der Subgruppe der Patienten aus USA beträgt das POR [95%-KI] 1,14 [0,46; 2,86], mit $p=0,7777$ und in der Gruppe der Patienten aus ex-USA beträgt das POR [95%-KI] 0,12 [0,03; 0,54] mit $p=0,0058$. Bei Patienten aus ex-USA besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF. Da jedoch eine tatsächliche Effektmodifikation durch Region nicht zu erwarten ist, ist diese nicht fazitrelevant.

Syphilis (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,2938$), Geschlecht ($p=n.b.$), Rasse ($p=0,4722$), Region ($p=0,9996$), Ausgangsviruslast ($p=0,0517$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,9420$).

Infektion der oberen Atemwege (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3046$), Geschlecht ($p=0,4578$), Rasse ($p=0,8785$), Region ($p=0,1163$), Ausgangsviruslast ($p=0,6680$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,7335$).

Nasopharyngitis (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6378$), Geschlecht ($p=0,4476$), Rasse ($p=0,3822$), Region ($p=0,3704$), Ausgangsviruslast ($p=0,9288$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,9407$).

Gonorrhoe (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=n.b.$), Geschlecht ($p=n.b.$), Rasse ($p=0,2597$), Region ($p=0,3518$), Ausgangsviruslast ($p=0,1024$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,8634$).

Sinusitis (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6707$), Geschlecht ($p=0,4838$), Rasse ($p=0,7892$), Region ($p=0,7189$), Ausgangsviruslast ($p=0,7202$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,1192$).

Gastroenteritis (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7858$), Geschlecht ($p=0,3030$), Rasse ($p=0,4962$), Region ($p=0,7425$), Ausgangsviruslast ($p=0,1649$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,3947$).

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7160$), Geschlecht ($p=0,3126$), Rasse ($p=0,4474$), Region ($p=0,8202$), Ausgangsviruslast ($p=0,0967$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,9365$).

Kopfschmerz (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3500$), Geschlecht ($p=0,3696$), Rasse ($p=0,7002$), Region ($p=0,5850$), Ausgangsviruslast ($p=0,3959$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,8969$).

Schwindel (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,1193$), Geschlecht ($p=0,7752$), Rasse ($p=0,9011$), Region ($p=0,1921$), Ausgangsviruslast ($p=0,7951$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,2527$).

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9654$), Geschlecht ($p=0,6156$), Rasse ($p=0,7647$), Region ($p=0,6641$), Ausgangsviruslast ($p=0,5662$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,8785$).

Schlaflosigkeit (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7846$), Geschlecht ($p=0,1475$), Rasse ($p=0,7224$), Region ($p=0,7184$), Ausgangsviruslast ($p=0,8854$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,4061$).

Angst (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6745$), Geschlecht ($p=0,6082$), Rasse ($p=0,3183$), Region ($p=0,8924$), Ausgangsviruslast ($p=0,7361$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,3379$).

Depression (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9614$), Geschlecht ($p=0,9807$), Rasse ($p=0,5309$), Region ($p=0,4977$), Ausgangsviruslast ($p=0,2132$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,8218$).

Abnorme Träume (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=n.b.$), Geschlecht ($p=0,9241$), Rasse ($p=0,5528$), Region ($p=0,6496$), Ausgangsviruslast ($p=0,2502$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,6012$).

Schlafstörung (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6166$), Geschlecht ($p=0,9380$), Rasse ($p=0,8920$), Region ($p=0,9685$), Ausgangsviruslast ($p=0,0740$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,9396$).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,2217$), Geschlecht ($p=0,7627$), Rasse ($p=0,9505$), Ausgangsviruslast ($p=0,2765$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,4935$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Region ($p=0,0178$). In der Subgruppe der Patienten aus USA beträgt das RR [95%-KI] 0,90 [0,60; 1,35] mit $p=0,6089$ und in der Gruppe der Patienten aus ex-USA beträgt es 2,86 [1,19; 6,85] mit $p=0,0183$. Bei Patienten aus ex-USA besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Da jedoch eine tatsächliche Effektmodifikation durch Region nicht zu erwarten ist, ist diese nicht fazitrelevant.

Husten (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,2040$), Geschlecht ($p=0,7716$), Rasse ($p=0,6666$), Region ($p=0,7136$), Ausgangsviruslast ($p=0,4803$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,9502$).

Oropharyngeale Schmerzen (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,2625), Geschlecht (p=0,9233), Rasse (p=0,9668), Region (p=0,2065), Ausgangsviruslast (p=0,9455) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=n.b.).

Sinus-Sekretstauung (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=n.b.), Geschlecht (p=0,6268), Rasse (p=0,5712), Region (p=0,3135), Ausgangsviruslast (p=0,8240) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,7628).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,4394), Geschlecht (p=0,3076), Rasse (p=0,1656), Region (p=0,2436), Ausgangsviruslast (p=0,6048) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,2992).

Hautausschlag (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,4166), Geschlecht (p=0,3745), Rasse (p=0,7552), Region (p=0,6413), Ausgangsviruslast (p=0,4728) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,7129).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,8570), Geschlecht (p=0,5857), Rasse (p=0,3258), Region (p=0,4149), Ausgangsviruslast (p=0,0931) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,8665).

Diarrhoe (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,5895), Geschlecht (p=0,7684), Rasse (p=0,6434), Region (p=0,9396), Ausgangsviruslast (p=0,1212) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,3849).

Übelkeit (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,8618), Geschlecht (p=0,8825), Rasse (p=0,1601), Region (p=0,3672), Ausgangsviruslast (p=0,4610) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,4837).

Abdominalschmerz (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,5045), Geschlecht (p=n.b.), Rasse (p=0,8812), Region (p=0,2615), Ausgangsviruslast (p=0,3730) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,4104).

Erbrechen (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,2460), Geschlecht (p=0,2758), Rasse (p=0,1027), Region (p=0,6109), Ausgangsviruslast (p=0,5909) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,3975).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Region ($p=0,2566$), Ausgangsviruslast ($p=0,8049$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,1062$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Alter ($p=0,0346$). In der Subgruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das RR [95%-KI] 0,88 [0,61; 1,27] mit $p=0,4970$ und in der Gruppe der Patienten ≥ 50 Jahre beträgt es 2,39 [1,02; 5,60] mit $p=0,0447$. Bei Patienten ≥ 50 Jahre besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Da jedoch eine tatsächliche Effektmodifikation durch Alter nicht zu erwarten ist, ist diese nicht fazitrelevant.

Eine weitere Effektmodifikation besteht durch Geschlecht ($p=0,0124$). In der Subgruppe der männlichen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 0,88 [0,61; 1,25] mit $p=0,4724$ und in der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt es 4,17 [1,29; 13,51] mit $p=0,0172$. Bei weiblichen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Da jedoch eine tatsächliche Effektmodifikation durch Geschlecht nicht zu erwarten ist, ist diese nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht eine Effektmodifikation durch Rasse ($p=0,0387$). In der Subgruppe der kaukasischen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 0,72 [0,45; 1,17] mit $p=0,1889$ und in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten beträgt es 1,48 [0,92; 2,38] mit $p=0,1071$. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Arthralgie (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,2270$), Geschlecht ($p=0,6142$), Rasse ($p=0,4124$), Region ($p=0,2720$), Ausgangsviruslast ($p=0,8525$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,1565$).

Rückenschmerzen (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8996$), Geschlecht ($p=0,2140$), Rasse ($p=0,5318$), Region ($p=0,4166$), Ausgangsviruslast ($p=0,6095$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,5722$).

Vaskuläre Erkrankungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,2022$), Geschlecht ($p=0,8890$), Rasse ($p=0,2162$), Region ($p=0,8924$), Ausgangsviruslast ($p=0,8949$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,7841$).

Hypertonie (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6195$), Geschlecht ($p=0,4116$), Rasse ($p=0,6310$), Region ($p=0,8900$), Ausgangsviruslast ($p=0,8871$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,4862$).

Erkrankungen des Immunsystems (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=n.b.), Geschlecht (p=0,3495), Rasse (p=0,5136), Region (p=0,7551), Ausgangsviruslast (p=0,2637) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,4901).

Saisonale Allergien (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=n.b.), Geschlecht (p=0,8076), Rasse (p=0,2348), Region (p=0,6839), Ausgangsviruslast (p=n.b.) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,7075).

4.3.1.3.2.1.3 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (Studie GS1490)**Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)**

Da Virologisches Ansprechen der primäre Endpunkt war, für den Subgruppenanalysen präspezifiziert wurden, werden hier alle Subgruppenanalysen detailliert dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.4.1).

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,4255), Geschlecht (p=0,8043), Rasse (p=0,8556), Region (p=0,3161), Ausgangsviruslast (p=0,3350) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,9679).

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,4430), Geschlecht (p=0,8498), Rasse (p=0,0679), Region (p=0,5126), Ausgangsviruslast (p=0,3539) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,8568).

Symptomatik anhand des HIV-SI (Responderanalyse)***Verbesserung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI)***

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,8752), Geschlecht (p=0,1475), Rasse (p=0,7702), Region (p=0,7269) oder Ausgangsviruslast (p=0,7702).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0442). In der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/ μ L beträgt das OR [95%-KI] 1,50 [0,95; 2,38] mit p=0,0854 und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl \geq 200 Zellen/ μ L beträgt es 0,87 [0,65; 1,15] mit p=0,3201. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Verschlechterung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8660$), Geschlecht ($p=0,8666$), Rasse ($p=0,5308$), Region ($p=0,9397$), Ausgangsviruslast ($p=0,5308$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,0527$).

Verbesserung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,1119$), Geschlecht ($p=0,3236$), Rasse ($p=0,5575$), Region ($p=0,9195$) oder Ausgangsviruslast ($p=0,7924$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,0416$). In der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/ μL beträgt das RR [95%-KI] 1,53 [0,97; 2,41] mit $p=0,0692$ und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl ≥ 200 Zellen/ μL beträgt es 0,89 [0,70; 1,14] mit $p=0,3569$. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Verschlechterung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7458$), Geschlecht ($p=0,2055$), Rasse ($p=0,3542$), Region ($p=0,3425$), Ausgangsviruslast ($p=0,1934$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,2617$).

Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6051$), Geschlecht ($p=0,6879$), Rasse ($p=0,5246$), Region ($p=0,8694$), Ausgangsviruslast ($p=0,6600$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,2446$).

Verschlechterung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,2590$), Geschlecht ($p=0,7639$), Rasse ($p=0,1340$), Region ($p=0,7174$), Ausgangsviruslast ($p=0,9740$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,1801$).

Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,1196$), Geschlecht ($p=0,3151$), Rasse ($p=0,1172$), Region ($p=0,7947$), Ausgangsviruslast ($p=0,2703$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,5413$).

Verschlechterung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3430$), Geschlecht ($p=0,4592$), Rasse ($p=0,3301$), Region ($p=0,5362$), Ausgangsviruslast ($p=0,9067$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,3822$).

Verbesserung Gedächtnisprobleme (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9108$), Rasse ($p=0,7263$), Region ($p=0,7002$), Ausgangsviruslast ($p=0,3004$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,4286$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Geschlecht ($p=0,0425$). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 1,37 [0,91; 2,04] mit $p=0,1276$ und in der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt es 0,21 [0,03; 1,33] mit $p=0,0977$. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht und eine tatsächliche Effektmodifikation durch Geschlecht ohnehin nicht zu erwarten ist, ist diese nicht fazitrelevant.

Verschlechterung Gedächtnisprobleme (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4432$), Geschlecht ($p=0,5039$), Rasse ($p=0,2192$), Region ($p=0,4870$), Ausgangsviruslast ($p=0,4711$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,9567$).

Verbesserung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8748$), Geschlecht ($p=0,7509$), Rasse ($p=0,2246$), Region ($p=0,9186$), Ausgangsviruslast ($p=0,8603$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,9467$).

Verschlechterung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,0711$), Geschlecht ($p=0,2258$), Region ($p=0,6478$), Ausgangsviruslast ($p=0,5121$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,5703$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Rasse ($p=0,0413$). In der Subgruppe der kaukasischen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 1,94 [0,58; 6,48] mit $p=0,2837$ und in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten beträgt es 0,32 [0,09; 1,11] mit $p=0,0727$. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Verbesserung Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3850$), Geschlecht ($p=0,1392$), Rasse ($p=0,3842$), Region ($p=0,5289$), Ausgangsviruslast ($p=0,3141$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,5867$).

Verschlechterung Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5888$), Geschlecht ($p=0,5693$), Rasse ($p=0,9557$), Region ($p=0,8775$), Ausgangsviruslast ($p=0,5480$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,1246$).

Verbesserung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7592$), Geschlecht ($p=0,6646$), Rasse ($p=0,1514$), Region ($p=0,8413$), Ausgangsviruslast ($p=0,9973$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,7292$).

Verschlechterung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,2749$), Geschlecht ($p=0,7090$), Rasse ($p=0,8620$), Region ($p=0,6331$), Ausgangsviruslast ($p=0,4361$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,7994$).

Verbesserung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4955$), Geschlecht ($p=0,5096$), Rasse ($p=0,6175$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,1246$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast ($p=0,0493$). In der Subgruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/mL beträgt das RR [95%-KI] 1,20 [0,89; 1,62] mit $p=0,2335$ und in der Gruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast > 100.000 Kopien/mL beträgt es 0,40 [0,14; 1,18] mit $p=0,0972$. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Eine weitere Effektmodifikation besteht durch Region ($p=0,0367$). In der Subgruppe der Patienten aus USA beträgt das RR [95%-KI] 0,87 [0,63; 1,20] mit $p=0,3910$ und in der Gruppe der Patienten aus ex-USA beträgt es 1,78 [0,98; 3,24] mit $p=0,0589$. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht und eine tatsächliche Effektmodifikation durch Region ohnehin nicht zu erwarten ist, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Verschlechterung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8594$), Geschlecht ($p=0,7067$), Rasse ($p=0,4497$), Region ($p=0,9152$), Ausgangsviruslast ($p=0,8224$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,8259$).

Verbesserung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3624$), Geschlecht ($p=0,3963$), Rasse ($p=0,3557$), Region ($p=0,7625$), Ausgangsviruslast ($p=0,3025$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,0512$).

Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3885$), Rasse ($p=0,2525$), Region ($p=0,1537$), Ausgangsviruslast ($p=0,9617$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,7904$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Geschlecht ($p=0,0175$). In der Subgruppe der männlichen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 0,56 [0,31; 1,00] mit $p=0,0483$ und in der

Gruppe der weiblichen Patienten beträgt es 6,67 [0,90; 49,45] mit $p=0,635$. Bei männlichen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF. Da jedoch eine tatsächliche Effektmodifikation durch Geschlecht nicht zu erwarten ist, ist diese nicht fazitrelevant.

Verbesserung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Geschlecht ($p=0,5126$), Rasse ($p=0,3945$), Region ($p=0,6742$), Ausgangsviruslast ($p=0,1256$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,4073$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Alter ($p=0,0203$). In der Subgruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das RR [95%-KI] 0,74 [0,56; 0,98] mit $p=0,0342$ und in der Gruppe der Patienten ≥ 50 Jahre beträgt es 1,50 [0,89; 2,54] mit $p=0,1314$. Bei Patienten <50 Jahre besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Da jedoch eine tatsächliche Effektmodifikation durch Alter nicht zu erwarten ist, ist diese nicht fazitrelevant.

Verschlechterung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,2074$), Geschlecht ($p=0,7841$), Rasse ($p=0,6647$), Region ($p=0,2921$), Ausgangsviruslast ($p=0,5936$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,8417$).

Verbesserung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6608$), Geschlecht ($p=0,2180$), Rasse ($p=0,1961$), Region ($p=0,3263$), Ausgangsviruslast ($p=0,5274$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,9444$).

Verschlechterung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6102$), Geschlecht ($p=0,1669$), Rasse ($p=0,8557$), Region ($p=0,2719$) oder Ausgangsviruslast ($p=0,2407$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,0347$). In der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/ μL beträgt das RR [95%-KI] 0,28 [0,06; 1,24] mit $p=0,0938$ und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl ≥ 200 Zellen/ μL beträgt es 1,84 [0,74; 4,57] mit $p=0,1911$. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Verbesserung Kopfschmerzen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,1639$), Geschlecht ($p=0,8827$), Ausgangsviruslast ($p=0,4892$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,0793$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Rasse ($p=0,0103$). In der Subgruppe der kaukasischen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 0,60 [0,40; 0,92] mit $p=0,0182$ und in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten beträgt es 1,43 [0,86; 2,40] mit $p=0,1696$. Bei

kaukasischen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF.

Eine weitere Effektmodifikation besteht durch Region ($p=0,0456$). In der Subgruppe der Patienten aus USA beträgt das RR [95%-KI] 1,18 [0,79; 1,74] mit $p=0,4162$ und in der Gruppe der Patienten aus ex-USA beträgt es 0,56 [0,30; 1,05] mit $p=0,0685$. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht und eine tatsächliche Effektmodifikation durch Region ohnehin nicht zu erwarten ist, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Verschlechterung Kopfschmerzen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6408$), Geschlecht ($p=0,2010$), Rasse ($p=0,3898$), Region ($p=0,6317$), Ausgangsviruslast ($p=0,0913$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,2650$).

Verbesserung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,0731$), Geschlecht ($p=0,6566$), Rasse ($p=0,6616$), Region ($p=0,6411$), Ausgangsviruslast ($p=0,3895$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,4476$).

Verschlechterung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6616$), Geschlecht ($p=0,9069$), Region ($p=0,6132$), Ausgangsviruslast ($p=0,5200$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,5165$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Rasse ($p=0,0179$). In der Subgruppe der kaukasischen Patienten beträgt das POR [95%-KI] 1,78 [0,69; 4,62], mit $p=0,2341$ und in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten beträgt es 0,12 [0,03; 0,53] mit $p=0,0054$. Bei nicht-kaukasischen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF. Da diese Patientengruppe im Zusammenhang mit dem deutschen Versorgungskontext eine untergeordnete Rolle spielt, wird diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Verbesserung Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7138$), Geschlecht ($p=0,9273$), Rasse ($p=0,6345$), Region ($p=0,3120$), Ausgangsviruslast ($p=0,7110$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,1728$).

Verschlechterung Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8356$), Geschlecht ($p=0,5489$), Rasse ($p=0,1110$), Region ($p=0,2898$), Ausgangsviruslast ($p=0,1012$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,3168$).

Verbesserung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7104$), Geschlecht ($p=0,7656$), Rasse ($p=0,8814$), Region ($p=0,3386$), Ausgangsviruslast ($p=0,8491$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,2678$).

Verschlechterung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7902$), Geschlecht ($p=0,7188$), Rasse ($p=0,1050$), Region ($p=0,5933$), Ausgangsviruslast ($p=0,4796$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,2278$).

Verbesserung Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4014$), Geschlecht ($p=0,3263$), Rasse ($p=0,8298$), Region ($p=0,6300$), Ausgangsviruslast ($p=0,9201$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,3066$).

Verschlechterung Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6235$), Geschlecht ($p=0,6443$), Rasse ($p=0,3929$), Region ($p=0,6582$), Ausgangsviruslast ($p=0,1617$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,5463$).

Verbesserung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,0929$), Geschlecht ($p=0,3497$), Rasse ($p=0,8051$), Region ($p=0,2659$) oder Ausgangsviruslast ($p=0,9767$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,0285$). In der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/ μL beträgt das RR [95%-KI] 2,33 [0,56; 9,64] mit $p=0,2417$ und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl ≥ 200 Zellen/ μL beträgt es 0,42 [0,22; 0,77] mit $p=0,0053$. Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥ 200 Zellen/ μL besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF.

Verschlechterung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,2206$), Geschlecht ($p=0,2763$), Rasse ($p=0,3687$), Region ($p=0,0895$), Ausgangsviruslast ($p=0,2519$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,9197$).

Verbesserung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3299$), Geschlecht ($p=0,4103$), Rasse ($p=0,1526$), Region ($p=0,8752$), Ausgangsviruslast ($p=0,6628$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,7375$).

Verschlechterung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6598$), Geschlecht ($p=0,9635$), Rasse ($p=0,3298$), Region ($p=0,9322$), Ausgangsviruslast ($p=0,5477$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,4660$).

Verbesserung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8634$), Rasse ($p=0,3496$), Region ($p=0,9640$), Ausgangsviruslast ($p=0,3120$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,4782$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Geschlecht ($p=0,0105$). In der Subgruppe der männlichen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 1,53 [0,88; 2,65] mit $p=0,1295$ und in der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt es 0,34 [0,12; 0,96] mit $p=0,0417$. Zwar liegt hier somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF bei weiblichen Patienten vor. Da jedoch eine tatsächliche Effektmodifikation durch Geschlecht nicht zu erwarten ist, ist diese nicht fazitrelevant.

Verschlechterung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9606$), Geschlecht ($p=0,4188$), Rasse ($p=0,0691$), Region ($p=0,4098$), Ausgangsviruslast ($p=0,2932$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,4665$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Responderanalyse)***Responderanalyse PCS (SF-36)***

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5120$), Geschlecht ($p=0,2837$), Rasse ($p=0,6118$), Region ($p=0,7607$), Ausgangsviruslast ($p=0,6425$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,9674$).

Responderanalyse MCS (SF-36)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3357$), Region ($p=0,9762$), Ausgangsviruslast ($p=0,5686$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,5798$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Geschlecht ($p=0,0393$). In der Subgruppe der männlichen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 0,98 [0,77; 1,25] mit $p=0,8794$ und in der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt es 0,44 [0,21; 0,91] mit $p=0,0266$. Bei weiblichen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Da jedoch eine tatsächliche Effektmodifikation durch Geschlecht nicht zu erwarten ist, ist diese nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht eine Effektmodifikation durch Rasse ($p=0,0053$). In der Subgruppe der kaukasischen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 1,18 [0,88; 1,59] mit $p=0,2742$ und in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten beträgt es 0,60 [0,42; 0,87] mit $p=0,0068$. Bei nicht-kaukasischen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Da diese Patientengruppe im

Zusammenhang mit dem deutschen Versorgungskontext eine untergeordnete Rolle spielt, wird diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PSQI (Responderanalyse)

Verbesserung PSQI Gesamtscore

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,2613), Geschlecht (p=0,3396), Rasse (p=0,7079), Region (p=0,9492), Ausgangsviruslast (p=0,2616) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=1,0000).

Verschlechterung PSQI Gesamtscore

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,0706), Geschlecht (p=0,3910), Rasse (p=0,4823), Region (p=0,8817), Ausgangsviruslast (p=0,3337) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,5753).

Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in der Studie wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,8389), Geschlecht (p=0,3210), Rasse (p=0,7621), Region (p=0,9610), Ausgangsviruslast (p=0,6947) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0819).

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,9211), Rasse (p=0,9193), Region (p=0,4287), Ausgangsviruslast (p=0,2637) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,4949).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,0395). In der Subgruppe der männlichen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 1,71 [0,98; 3,00] mit p=0,0596 und in der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt es 0,40 [0,11; 1,42] mit p=0,1554. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht und eine tatsächliche Effektmodifikation durch Geschlecht ohnehin nicht zu erwarten ist, ist diese nicht fazitrelevant.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in der Studie wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Unerwünschte Ereignisse bei $\geq 3\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,2720), Geschlecht (p=0,5856), Rasse (p=0,1851), Region (p=0,7059), Ausgangsviruslast (p=0,5531) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,9263).

Fatigue (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,6645), Geschlecht (p=0,4520), Rasse (p=0,1745), Region (p=0,0640), Ausgangsviruslast (p=0,8916) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,9508).

Pyrexie (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,3271), Geschlecht (p=0,2356), Rasse (p=0,4604), Region (p=0,0990), Ausgangsviruslast (p=0,6172) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,8342).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,9685), Geschlecht (p=0,9159), Rasse (p=0,3399), Region (p=0,5406), Ausgangsviruslast (p=0,4345) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,3841).

Bronchitis (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,6712), Geschlecht (p=0,5672), Rasse (p=0,2638), Region (p=0,1353), Ausgangsviruslast (p=0,3363) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,6010).

Syphilis (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,1144), Geschlecht (p=n.b.), Rasse (p=0,6874), Region (p=0,8157), Ausgangsviruslast (p=0,7591) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,5584).

Infektion der oberen Atemwege (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,3213), Geschlecht (p=0,7525), Rasse (p=0,9798), Region (p=0,2719), Ausgangsviruslast (p=0,7171) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,6318).

Nasopharyngitis (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,0825), Geschlecht (p=0,9568), Rasse (p=0,8893), Region (p=0,9521), Ausgangsviruslast (p=0,5598) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,6821).

Gonorrhoe (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,6618), Geschlecht (p=n.b.), Rasse (p=0,5310), Region (p=0,3360), Ausgangsviruslast (p=0,1968) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,9237).

Analchlamydieninfektion (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=n.b.), Geschlecht (p=n.b.), Rasse (p=0,6601), Region (p=0,2769), Ausgangsviruslast (p=0,3549) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=n.b.).

Chlamydieninfektion (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7152$), Geschlecht ($p=n.b.$), Rasse ($p=0,4788$), Region ($p=0,1881$), Ausgangsviruslast ($p=0,5676$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,6716$).

Grippe (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8591$), Geschlecht ($p=0,6479$), Rasse ($p=0,3488$), Region ($p=0,6145$), Ausgangsviruslast ($p=0,7470$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,7742$).

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,2265$), Geschlecht ($p=0,7419$), Rasse ($p=0,3613$), Region ($p=0,6711$), Ausgangsviruslast ($p=0,9251$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,9405$).

Kopfschmerz (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7260$), Geschlecht ($p=0,6027$), Rasse ($p=0,4494$), Region ($p=0,7397$), Ausgangsviruslast ($p=0,4142$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,5902$).

Schwindel (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8896$), Geschlecht ($p=0,1779$), Rasse ($p=0,4588$), Region ($p=0,0871$), Ausgangsviruslast ($p=0,6257$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,2028$).

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5425$), Geschlecht ($p=0,1177$), Rasse ($p=0,8864$), Region ($p=0,0531$), Ausgangsviruslast ($p=0,5741$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,1124$).

Schlaflosigkeit (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6003$), Geschlecht ($p=0,2010$), Rasse ($p=0,1149$), Region ($p=0,1352$), Ausgangsviruslast ($p=0,3512$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,6569$).

Angst (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8414$), Geschlecht ($p=n.b.$), Rasse ($p=0,0910$), Region ($p=0,5639$), Ausgangsviruslast ($p=0,5336$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,3813$).

Depression (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5014$), Geschlecht ($p=0,4016$), Rasse ($p=0,8317$), Region ($p=0,4363$), Ausgangsviruslast ($p=0,7259$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,1505$).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5411$), Geschlecht ($p=0,7886$), Rasse ($p=0,7484$), Region ($p=0,3305$), Ausgangsviruslast ($p=0,2107$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,3267$).

Husten (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6487$), Geschlecht ($p=0,8834$), Rasse ($p=0,2392$), Region ($p=0,7416$), Ausgangsviruslast ($p=0,3737$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,1941$).

Oropharyngeale Schmerzen (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,1773$), Geschlecht ($p=0,9638$), Rasse ($p=0,3574$), Region ($p=0,6552$), Ausgangsviruslast ($p=0,9111$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=n.b.$).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7299$), Geschlecht ($p=0,9700$), Rasse ($p=0,7684$), Region ($p=0,3638$), Ausgangsviruslast ($p=0,0760$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,1706$).

Hautausschlag (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,0948$), Geschlecht ($p=0,4453$), Rasse ($p=0,0978$), Region ($p=0,4375$), Ausgangsviruslast ($p=0,8691$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,7787$).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,1047$), Geschlecht ($p=0,1754$), Rasse ($p=0,7597$), Ausgangsviruslast ($p=0,3137$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,7660$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Region ($p=0,0205$). In der Gruppe der Patienten aus USA beträgt das RR [95%-KI] 0,67 [0,49; 0,91] mit $p=0,0094$ und in der Gruppe der Patienten aus ex-USA beträgt es 1,08 [0,82; 1,41] mit $p=0,5963$. Bei Patienten aus USA besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF. Da jedoch eine tatsächliche Effektmodifikation durch Region nicht zu erwarten ist, ist diese nicht fazitrelevant.

Diarrhoe (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,2170$), Rasse ($p=0,6646$), Region ($p=0,9132$), Ausgangsviruslast ($p=0,6943$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,7216$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Geschlecht ($p=0,0486$). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 0,81 [0,52; 1,27] mit $p=0,3640$ und in der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt 6,47 [0,84; 50,15] mit $p=0,0737$. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht und

eine tatsächliche Effektmodifikation durch Geschlecht ohnehin nicht zu erwarten ist, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Übelkeit (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Geschlecht ($p=0,8143$), Rasse ($p=0,1552$), Ausgangsviruslast ($p=0,5446$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,8628$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Alter ($p=0,0398$). In der Subgruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das RR [95%-KI] 0,67 [0,38; 1,19] mit $p=0,1724$ und in der Gruppe der Patienten ≥ 50 Jahre beträgt es 3,69 [0,80; 17,00] mit $p=0,0942$. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht und eine tatsächliche Effektmodifikation durch Alter ohnehin nicht zu erwarten ist, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Eine weitere Effektmodifikation besteht durch Region ($p=0,0100$). In der Subgruppe der Patienten aus USA beträgt das RR [95%-KI] 0,42 [0,19; 0,94] mit $p=0,0344$ und in der Gruppe der Patienten aus ex-USA beträgt es 1,77 [0,84; 3,71] mit $p=0,1327$. Bei Patienten aus USA besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF. Da jedoch eine tatsächliche Effektmodifikation durch Region nicht zu erwarten ist, ist diese nicht fazitrelevant.

Abdominalschmerz (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3111$), Geschlecht ($p=0,5092$), Rasse ($p=0,1517$), Region ($p=0,7018$), Ausgangsviruslast ($p=0,8462$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,4618$).

Erbrechen (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,1348$), Geschlecht ($p=0,2577$), Rasse ($p=0,1961$), Region ($p=0,1723$), Ausgangsviruslast ($p=0,6656$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,1355$).

Dyspepsie (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8279$), Geschlecht ($p=0,7286$), Rasse ($p=0,3521$), Region ($p=0,2211$), Ausgangsviruslast ($p=0,3003$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,6880$).

Oberbauchschmerzen (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4783$), Geschlecht ($p=0,1529$), Rasse ($p=0,3745$), Region ($p=0,4781$), Ausgangsviruslast ($p=0,6040$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=n.b.$).

Flatulenz (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,3809), Geschlecht (p=0,1865), Rasse (p=0,3704), Region (p=0,2910), Ausgangsviruslast (p=0,4454) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,2324).

Obstipation (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,8438), Geschlecht (p=0,5194), Rasse (p=0,8179), Region (p=0,6201), Ausgangsviruslast (p=0,9424) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,5478).

Hämorrhoiden (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,3388), Geschlecht (p=0,4540), Rasse (p=0,8156), Region (p=0,0977), Ausgangsviruslast (p=0,7273) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,8138).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,9323), Geschlecht (p=0,3266), Rasse (p=0,3273), Region (p=0,6649), Ausgangsviruslast (p=0,5740) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,9250).

Arthralgie (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,5491), Geschlecht (p=0,1767), Rasse (p=0,4731), Region (p=0,1000), Ausgangsviruslast (p=0,3761) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,8701).

Rückenschmerzen (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,8441), Geschlecht (p=0,8671), Rasse (p=0,7218), Region (p=0,1842), Ausgangsviruslast (p=0,6868) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,7419).

Vaskuläre Erkrankungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,9552), Geschlecht (p=0,6005), Rasse (p=0,3895), Region (p=0,4326), Ausgangsviruslast (p=0,2717) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,6386).

Hypertonie (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,8438), Geschlecht (p=0,4630), Rasse (p=0,2829), Region (p=0,5242), Ausgangsviruslast (p=0,2476) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,1287).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,7777), Geschlecht (p=0,6804), Rasse (p=0,4005), Region (p=0,6019), Ausgangsviruslast (p=0,7062) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,4329).

Lymphadenopathie (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8965$), Geschlecht ($p=0,6297$), Rasse ($p=0,9258$), Region ($p=0,1865$), Ausgangsviruslast ($p=0,5147$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,4692$).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen) (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8568$), Geschlecht ($p=0,8980$), Rasse ($p=0,1310$), Region ($p=0,5353$), Ausgangsviruslast ($p=0,4524$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,7660$).

Anogenitale Warzen (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=n.b.$), Geschlecht ($p=0,9037$), Rasse ($p=0,1280$), Region ($p=0,1678$), Ausgangsviruslast ($p=0,9776$) oder CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=n.b.$).

4.3.1.3.2.2 Antiretroviral vorbehandelte Patienten

A priori waren in den Studien GS1844, GS1878 und GS1961 folgende Subgruppenvariablen definiert:

Tabelle 4-161: Präspezifizierte Subgruppenvariablen in den eingeschlossenen Studien

Subgruppenvariable	GS1844	GS1878	GS1961	Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung
Alter	<50 Jahre ≥50 Jahre	<50 Jahre ≥50 Jahre	<50 Jahre ≥50 Jahre	<50 Jahre ≥50 Jahre
Geschlecht	männlich weiblich	männlich weiblich	_ ^a	männlich weiblich
Rasse	schwarz nicht-schwarz	schwarz nicht-schwarz	schwarz nicht-schwarz	kaukasisch nicht-kaukasisch
Region	USA ex-USA	USA ex-USA	USA ex-USA	USA ex-USA
Vorheriges Behandlungsregime ^b	-	TDF-enthaltendes Regime nicht-TDF-enthaltendes Regime	TDF-enthaltendes Regime nicht-TDF-enthaltendes Regime	TDF-enthaltendes Regime nicht-TDF-enthaltendes Regime

a: In die Studie wurden nur weibliche Patienten eingeschlossen, entsprechend wird die Studie komplett in der Subgruppe der Frauen berücksichtigt.

b: In beiden Studien war dies ein Stratifizierungsfaktor (Studie GS1878: TDF-haltiges Regime vs. nicht-TDF-enthaltendes Regime als vorheriges Behandlungsregime; GS1961: EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF vs. ATV/r+FTC/TDF als vorheriges Behandlungsregime). Subgruppenanalysen nach TDF-enthaltendes Regime vs. nicht-TDF-enthaltendes Regime als vorheriges Behandlungsregime wurden jeweils nur für Parameter zur Nierenfunktion geplant und durchgeführt.

/r=Geboostert mit Ritonavir, ATV=Atazanavir, COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, USA=Vereinigte Staaten von Amerika

Diese Subgruppenanalysen werden für folgende Endpunkte durchgeführt:

- Wirksamkeit:
 - Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)²¹
 - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
 - Responderanalyse des PCS (SF-36) und des MCS (SF-36) (Studien GS1844 und GS1878)¹⁹

²¹ Da unter modernen antiretroviralen Therapien, so auch unter den Therapien in den vorgelegten Studien, die Anzahl an Patienten mit virologischem Versagen generell sehr gering ist, wären Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt nicht sinnvoll, weshalb ausschließlich für das virologische Ansprechen Subgruppenanalysen präsentiert werden.

- Responderanalyse des PSQI Gesamtscores (Studie GS1844)
- UE:
 - SUE
 - UE Grad 3-4
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - UE von Interesse:
 - UE bei $\geq 3\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC)
 - SUE bei $\geq 1\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC)
 - UE anhand des
 - HIV-SI (Studien GS1844 und GS1878): Responderanalyse für die Items
 - UCLA SCTC GIT (Studie GS1878)²²: Responderanalyse für den Gesamtscore

Für den Endpunkt Mortalität und Therapieabbrüche aufgrund von UE werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da in den Studien zum zbAM nur sehr wenige dieser Ereignisse auftraten. Außerdem werden für die Gesamtrate der UE und AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie [6]) keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese Endpunkte lediglich ergänzend dargestellt wurden. Sofern für einen kontinuierlichen Endpunkt Responderanalysen vorliegen, werden Subgruppenanalysen lediglich für die Responderanalysen durchgeführt.

Zwar war in den Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten Virologisches Versagen der primäre Endpunkt. Da jedoch zu wenige Ereignisse aufgetreten sind, wurden auch in den Studien lediglich für Virologisches Ansprechen Subgruppenanalysen durchgeführt. Entsprechend werden hier alle für diesen Endpunkt präspezifizierten Subgruppenanalysen detailliert dargestellt. Für Virologisches Versagen werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Für die weiteren Endpunkte werden Ergebnisse zu Subgruppenanalysen, deren Interaktionstest eine signifikante Effektmodifikation ($p < 0,05$) zeigen, detailliert beschrieben.

Im Folgenden wird die Wahl der subgruppenbildenden Variablen bzw. die Relevanz der Cut-Offs begründet, sofern diese nicht natürlich vorgegeben sind:

Alter: Für die Subgruppenanalysen nach Alter wird die in den Studien präspezifizierte Einteilung in $</\geq 50$ Jahre übernommen.

²² Für den Endpunkt UE anhand des UCLA SCTC GIT stellt die Responderanalyse des UCLA SCTC GIT Gesamtscores die primär relevante Analyse dar, sodass ausschließlich für diesen Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

Rasse: Da in Deutschland der Großteil der Bevölkerung kaukasischer Herkunft ist, scheint eine isolierte Betrachtung der kaukasischen Patienten sinnvoller als eine isolierte Betrachtung der schwarzen Patienten, wie in den Studien zum zbAM definiert. Diese Kategorisierung wurde entsprechend auf alle Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten angewandt.

Länder/Region: Für die Subgruppenanalysen nach Ländern werden die in den Studien präspezifizierten Gruppierungen nach Region (USA vs. ex-USA) übernommen.

Krankheitsschwere: Wie bereits durch den G-BA und das IQWiG festgestellt, stellen die beiden Surrogatparameter CD4-Zellzahl und Viruslast im vorliegenden Anwendungsgebiet das Maß für die Krankheitsschwere dar: „Der Einsatz von Surrogat-Parametern, die eine zeitnahe Bewertung des Krankheitsverlaufes ermöglichen, ist daher unumgänglich. Als Surrogatparameter zur Therapie HIV-Infizierter bewährt und etabliert sind die HI-Viruslast als Maß der Virusreplikation und die CD4-Zellzahl als Maß der („quantitativen“) Funktion des Immunsystems [...]“ [28].

In den vorliegenden Studien waren ausschließlich virologisch supprimierte Patienten und damit Patienten unter einer erfolgreichen antiretroviralen Therapie eingeschlossen. Entsprechend lag die Viruslast bei Studieneintritt bei allen Patienten unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL; die durchschnittliche CD4-Zellzahl zu Baseline lag in der Regel im Normbereich. Da die Patienten alle erfolgreich behandelt und virologisch ebenso wie immunologisch gleichermaßen „gesund“ waren, kann eine sinnvolle Einteilung nach Krankheitsschwere somit in diesem Fall nicht vorgenommen, und entsprechend können Subgruppen zur Krankheitsschwere nicht dargestellt werden.

Vorheriges Behandlungsregime: Es werden Subgruppenanalysen, stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime durchgeführt. Dabei waren die Patienten in den Studien GS1878 und GS1961 mit unterschiedlichen Regimen vorbehandelt, sodass eine Subgruppenbildung möglich war; die Subgruppen wurden als „TDF-enthaltendes Regime“ und „nicht-TDF-enthaltendes Regime“ präspezifiziert und werden hier so übernommen. In Studie GS1844 waren alle Patienten mit ABC/DTG/3TC vorbehandelt, entsprechend wird diese Studie komplett in der Subgruppe „nicht-TDF-enthaltendes Regime“ berücksichtigt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen basierend auf der Meta-Analyse zu antiretroviral vorbehandelten Patienten präsentiert. Da diese Studien nicht nutzenbewertungsrelevant sind (Details hierzu siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), werden keine Aussagen zur Fazitrelevanz der Effektmodifikationen getroffen.

4.3.1.3.2.2.1 Übersicht der durchgeführten Interaktionstests für antiretroviral vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-162: p-Werte der Interaktionstests zu dem Vergleich von BIC/FTC/TAF vs. SBR (Studien GS1844, GS1878 und GS1961 [gepoolt]), antiretroviral vorbehandelte Patienten, basierend auf dem RR, POR oder MD, Woche 48)

Studien GS1844, GS1878 und GS1961 (gepoolt)		p-Wert des Interaktionstests				
		Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Vorheriges Behandlungsregime
Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)		0,9747	0,8905	0,1961	0,3052	0,7172
Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)		0,4595	0,8047	0,6141	0,1800	0,1230
Responderanalyse PCS (SF-36) (Studien GS1844 und GS1878)		0,5225	0,5438	0,9774	0,5670	0,1843
Responderanalyse MCS (SF-36) (Studien GS1844 und GS1878)		0,8570	0,0612	0,1935	0,8352	0,3190
Responderanalyse PSQI Gesamtscore (Studie GS1844)	Verbesserung	0,2297	0,8607	0,9413	0,3139	- ^a
	Verschlechterung	0,4640	0,5450	0,2475	0,8882	- ^a
Mortalität		Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
SUE		0,3436	0,6114	0,3073	0,8941	0,8999
UE Grad 3-4		0,6697	0,5891	0,9762	0,8968	0,0778
Therapieabbrüche aufgrund UE		Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)		0,1087	0,1939	0,4906	0,9486	0,8186
Fatigue (PT) ^b		0,9916	0,4855	0,7217	0,4162	0,1620
Pyrexie (PT) ^b		0,9655	0,0100	0,3017	0,5350	0,4094
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)		0,9586	0,1019	0,1652	0,8574	0,9316
Bronchitis (PT)		0,0284	0,7474	0,1708	0,7852	0,4883

Studien GS1844, GS1878 und GS1961 (gepoolt)	p-Wert des Interaktionstests				
	Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Vorheriges Behandlungsregime
Syphilis (PT)	0,8023	1,0000	0,7403	0,8644	0,6188
Infektion der oberen Atemwege (PT)	0,6712	0,5161	0,3743	0,6207	0,7369
Nasopharyngitis (PT)	0,0147	0,1043	0,0405	0,4895	0,2004
Gonorrhoe (PT)	0,2934	1,0000	0,2646	0,1875	0,3531
Sinusitis (PT) ^b	0,8963	0,1156	0,9101	0,1769	0,7674
Grippe (PT)	0,3162	0,4125	0,5594	0,5359	0,5359
Pharyngitis (PT)	0,9020	0,5546	0,2988	0,3945	0,8663
Vulvovaginale Candidose (PT) ^b	0,4399	1,0000	1,0000	0,9594	0,0436
Malaria (PT)	0,8580	1,0000	1,0000	1,0000	0,5664
Harnwegsinfekt (PT) ^b	0,5132	0,0244	0,3591	0,0311	0,0554
Virusinfektion der Atemwege (PT)	0,6196	1,0000	1,0000	1,0000	0,3998
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,8366	0,5118	0,8313	0,9422	0,8542
Kopfschmerz (PT)	0,9204	0,8859	0,7070	0,6186	0,1641
Schwindel (PT) ^b	0,5685	0,4660	0,5271	0,2395	0,1021
Parästhesie (PT) ^b	0,8502	0,5756	0,9810	0,3524	0,0721
Psychiatrische Erkrankungen (SOC) ^b	0,9281	0,0967	0,2243	0,2471	0,1587
Schlaflosigkeit (PT) ^b	0,5605	0,2166	0,1076	0,0917	0,1630
Angst (PT) ^b	0,4424	0,4861	0,1508	0,8866	0,2017
Depression (PT) ^b	0,4429	0,9699	0,9538	0,7000	0,4758
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	0,6422	0,8778	0,5136	0,8194	0,8493
Husten (PT) ^b	0,5789	0,0651	0,5516	0,0889	0,5416

Studien GS1844, GS1878 und GS1961 (gepoolt)		p-Wert des Interaktionstests				
		Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Vorheriges Behandlungsregime
Oropharyngeale Schmerzen (PT) ^b		0,8343	0,4050	0,2813	0,9564	0,3684
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)		0,0403	0,1319	0,3926	0,7390	0,1617
Hautausschlag (PT) ^b		0,5649	0,5326	0,5536	0,3956	0,1668
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)		0,5556	0,5552	0,5408	0,0601	0,4410
Diarrhoe (PT)		0,1992	0,8001	0,3227	0,6619	0,3087
Übelkeit (PT) ^b		0,6335	0,9558	0,5307	0,2524	0,0206
Flatulenz (PT) ^b		0,3634	0,7499	0,9345	0,4624	0,0330
Obstipation (PT) ^b		0,5398	0,1911	0,1397	0,4994	0,2594
Dyspepsie (PT) ^b		0,0865	0,3983	0,9935	0,3312	0,1052
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)		0,7339	0,5548	0,2854	0,5990	0,2348
Arthralgie (PT)		0,4780	0,9177	0,7626	0,3565	0,6124
Rückenschmerzen (PT)		0,1717	0,9748	0,5773	0,5585	0,2581
Schmerzen in den Extremitäten (PT)		0,4031	0,9271	0,4791	0,8064	0,7163
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)		0,3153	0,4615	0,7432	0,2849	0,6604
Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt (PT) ^b		0,2272	1,0000	0,5072	0,3969	0,8179
Responderanalyse HIV-SI: Studien GS1844 und GS1878						
Fatigue oder Energieverlust	Verbesserung	0,5501	0,7596	0,9644	0,4126	0,0311
	Verschlechterung	0,0748	0,3717	0,5020	0,6775	0,3173

Studien GS1844, GS1878 und GS1961 (gepoolt)		p-Wert des Interaktionstests				
		Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Vorheriges Behandlungsregime
Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche	Verbesserung	0,9074	0,7849	0,9026	0,3841	0,0223
	Verschlechterung	0,9091	0,6737	0,5835	0,8675	0,5942
Schwindelgefühl oder Benommenheit	Verbesserung	0,5574	0,4796	0,5196	0,7459	0,0157
	Verschlechterung	0,0840	0,4800	0,4350	0,6632	0,8078
Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen	Verbesserung	0,0192	0,4775	0,0140	0,2002	0,5533
	Verschlechterung	0,7150	0,5102	0,9065	0,7454	0,1908
Gedächtnisprobleme	Verbesserung	0,3731	0,6471	0,4429	0,6449	0,0050
	Verschlechterung	0,0920	0,7709	0,2294	0,5958	0,6549
Übelkeit oder Erbrechen	Verbesserung	0,9594	0,9513	0,3152	0,9352	0,1111
	Verschlechterung	0,9199	0,4239	0,2734	0,9974	0,3939
Diarrhoe oder loser Stuhlgang	Verbesserung	0,3959	0,7620	0,4251	0,1871	0,9227
	Verschlechterung	0,8704	0,4915	0,2093	0,2439	0,7204
Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression	Verbesserung	0,5097	0,6593	0,9195	0,3887	0,7544
	Verschlechterung	0,8294	0,7967	0,7792	0,9011	0,4812
Gefühl der Nervosität oder Angst	Verbesserung	0,6922	0,7510	0,2593	0,8429	0,4234
	Verschlechterung	0,2432	0,0956	0,8578	0,4101	0,1907
Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen	Verbesserung	0,3516	0,5819	0,8275	0,6654	0,8977
	Verschlechterung	0,5293	0,8660	0,4729	0,6728	0,0182

Studien GS1844, GS1878 und GS1961 (gepoolt)		p-Wert des Interaktionstests				
		Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Vorheriges Behandlungsregime
Endpunkt						
Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz	Verbesserung	0,4917	0,6382	0,8811	0,5072	0,4757
	Verschlechterung	0,5557	0,2853	0,4687	0,6113	0,7993
Husten oder Atemprobleme	Verbesserung	0,4797	0,3535	0,1244	0,2708	0,8923
	Verschlechterung	0,1836	0,9417	0,6311	0,6522	0,5245
Kopfschmerzen	Verbesserung	0,1951	0,7312	0,7823	0,2549	0,6948
	Verschlechterung	0,9183	0,6761	0,6362	0,6094	0,8484
Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden	Verbesserung	0,4306	0,7076	0,7360	0,4591	0,1891
	Verschlechterung	0,9654	0,9326	0,4244	0,9716	0,2344
Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch	Verbesserung	0,5550	0,3224	0,9326	0,2853	0,8278
	Verschlechterung	0,5592	0,6438	0,3523	0,1677	0,7700
Muskel- oder Gelenkschmerzen	Verbesserung	0,7115	0,7371	0,6857	0,1967	0,5694
	Verschlechterung	0,4979	0,1410	0,7617	0,2803	0,9447
Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung	Verbesserung	0,4153	0,4716	0,2450	0,4985	0,2873
	Verschlechterung	0,5605	0,1848	0,3172	0,3032	0,3361
Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme	Verbesserung	0,1644	0,6829	0,9444	0,9153	0,9098
	Verschlechterung	0,6227	0,6411	0,4252	0,1622	0,5837

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

Studien GS1844, GS1878 und GS1961 (gepoolt)		p-Wert des Interaktionstests				
		Alter	Geschlecht	Rasse	Region	Vorheriges Behandlungs- regime
Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom	Verbesserung	0,6124	0,9025	0,3568	0,3221	0,2890
	Verschlechterung	0,6372	0,3899	0,0115	0,0876	0,5017
Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare	Verbesserung	0,2491	0,7778	0,9273	0,1813	0,2949
	Verschlechterung	0,5861	0,5848	0,4092	0,5041	0,7622
Responderanalyse UCLA SCTC GIT Gesamtscore (Studie GS1878)	Verbesserung	0,4173	0,7273	0,2055	0,4447	0,1410
	Verschlechterung	0,4315	0,3561	0,8805	0,6990	0,7647

a: Patienten der Studie 1844 erhielten alle dieselbe Vorbehandlung.
b: Auf Basis des POR berechnet.
Fett gedruckte p-Werte zeigen eine signifikante Interaktion zum Niveau $\alpha=0,05$ an.
Die Interaktionstests wurden mit der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.
CD4=Cluster of Differentiation 4, HIV-SI=HIV Symptom Index, MCS=Mentaler Summenscore, PCS=Körperlicher Summenscore, POR=Peto Odds Ratio, PSQI=Pittsburg Schlafqualitäts-Index, PT=Preferred Term, SF-36=Short Form 36, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UCLA SCTC GIT=University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract, UE=Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.2.2 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu antiretroviral vorbehandelten Patienten (Studien GS1844, GS1878 und GS1961 [gepoolt])

Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9747$), Geschlecht ($p=0,8905$), Rasse ($p=0,1961$), Region ($p=0,3052$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,7172$).

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4595$), Geschlecht ($p=0,8047$), Rasse ($p=0,6141$), Region ($p=0,1800$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,1230$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Responderanalyse)

Responderanalyse PCS (SF-36)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5225$), Geschlecht ($p=0,5438$), Rasse ($p=0,9774$), Region ($p=0,5670$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,1843$).

Responderanalyse MCS (SF-36)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8570$), Geschlecht ($p=0,0612$), Rasse ($p=0,1935$), Region ($p=0,8352$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,3190$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PSQI (Responderanalyse; Studie GS1844)

Verbesserung PSQI Gesamtscore

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,2297$), Geschlecht ($p=0,8607$), Rasse ($p=0,9413$) oder Region ($p=0,3139$).

Verbesserung PSQI Gesamtscore

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4640$), Geschlecht ($p=0,5450$), Rasse ($p=0,2475$) oder Region ($p=0,8882$).

Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3436$), Geschlecht ($p=0,6114$), Rasse ($p=0,3073$), Region ($p=0,8941$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,8999$).

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6697$), Geschlecht ($p=0,5891$), Rasse ($p=0,9762$), Region ($p=0,8968$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,0778$).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in der Studie wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Unerwünschte Ereignisse bei $\geq 3\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm in mindestens einer Studie***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)***

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,1087$), Geschlecht ($p=0,1939$), Rasse ($p=0,4906$), Region ($p=0,9486$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,8186$).

Fatigue (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9916$), Geschlecht ($p=0,4855$), Rasse ($p=0,7217$), Region ($p=0,4162$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,1620$).

Pyrexie (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9655$), Rasse ($p=0,3017$), Region ($p=0,5350$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,4094$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Geschlecht ($p=0,0100$). In der Subgruppe der männlichen Patienten beträgt das POR [95%-KI] 2,39 [1,01; 5,68] mit $p=0,0477$ (Heterogenität: $p=0,8530$; $I^2=0\%$) und in der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt es 0,14 [0,02; 1,02] mit $p=0,0520$ (Heterogenität: $p=0,9644$; $I^2=0\%$). Bei männlichen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Eine tatsächliche Effektmodifikation durch Geschlecht ist jedoch nicht zu erwarten.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9586$), Geschlecht ($p=0,1019$), Rasse ($p=0,1652$), Region ($p=0,8574$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,9316$).

Bronchitis (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Geschlecht ($p=0,7474$), Rasse ($p=0,1708$), Region ($p=0,7852$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,4883$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Alter ($p=0,0284$). In der Subgruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das RR [95%-KI] 2,59 [0,99; 6,77] mit $p=0,0528$ (Heterogenität: $p=0,5180$; $I^2=0\%$) und in der Gruppe der Patienten ≥ 50 Jahre beträgt es 0,61 [0,26; 1,44] mit $p=0,2621$ (Heterogenität: $p=0,3056$; $I^2=16\%$). In keiner Subgruppe besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen und eine tatsächliche Effektmodifikation durch Alter ist nicht zu erwarten.

Syphilis (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8023$), Geschlecht ($p=1,0000$), Rasse ($p=0,7403$), Region ($p=0,8644$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,6188$).

Infektion der oberen Atemwege (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6712$), Geschlecht ($p=0,5161$), Rasse ($p=0,3743$), Region ($p=0,6207$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,7369$).

Nasopharyngitis (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Geschlecht ($p=0,1043$), Region ($p=0,4895$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,2004$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Alter ($p=0,0147$). In der Subgruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das RR [95%-KI] 1,09 [0,74; 1,60] mit $p=0,6624$ (Heterogenität: $p=0,4443$; $I^2=0\%$) und in der Gruppe der Patienten ≥ 50 Jahre beträgt es 0,40 [0,20; 0,81] mit $p=0,0108$ (Heterogenität: $p=0,8873$; $I^2=0\%$). Bei Patienten ≥ 50 Jahre besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF. Eine tatsächliche Effektmodifikation durch Alter ist jedoch nicht zu erwarten.

Außerdem besteht eine Effektmodifikation durch Rasse ($p=0,0405$). In der Subgruppe der kaukasischen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 0,63 [0,42; 0,97] mit $p=0,0342$ (Heterogenität: $p=0,3743$; $I^2=0\%$) und in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten beträgt es 1,34 [0,75; 2,38] mit $p=0,3224$ (Heterogenität: $p=0,7039$; $I^2=0\%$). Bei kaukasischen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF.

Gonorrhoe (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,2934$), Geschlecht ($p=1,0000$), Rasse ($p=0,2646$), Region ($p=0,1875$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,3531$).

Sinusitis (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8963$), Geschlecht ($p=0,1156$), Rasse ($p=0,9101$), Region ($p=0,1769$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,7674$).

Grippe (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3162$), Geschlecht ($p=0,4125$), Rasse ($p=0,5594$), Region ($p=0,5359$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,5359$).

Pharyngitis (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9020$), Geschlecht ($p=0,5546$), Rasse ($p=0,2988$), Region ($p=0,3945$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,8663$).

Vulvovaginale Candidose (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4399$), Geschlecht ($p=1,0000$), Rasse ($p=1,0000$) oder Region ($p=0,9594$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch vorheriges Behandlungsregime ($p=0,0436$). In der Subgruppe der Patienten mit einem TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt das

POR [95%-KI] 3,09 [1,02; 9,36] mit $p=0,0464$ (Heterogenität: $p=0,5031$; $I^2=0\%$) und in der Gruppe der Patienten mit einem nicht-TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt es 0,57 [0,17; 1,91] mit $p=0,3638$ (Heterogenität: $p=0,4473$; $I^2=0\%$). Bei Patienten, die ein TDF-enthaltendes vorheriges Behandlungsregime erhalten hatten, besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF.

Malaria (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8580$), Geschlecht ($p=1,0000$), Rasse ($p=1,0000$), Region ($p=1,0000$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,5664$).

Harnwegsinfekt (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5132$), Rasse ($p=0,3591$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,0554$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Geschlecht ($p=0,0244$). In der Subgruppe der männlichen Patienten beträgt das POR [95%-KI] 0,60 [0,15; 2,41] mit $p=0,4703$ (Heterogenität: $p=0,5040$; $I^2=0\%$) und in der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt es 3,62 [1,76; 7,45] mit $p=0,0005$ (Heterogenität: $p=0,2734$; $I^2=23\%$). In der Gruppe der weiblichen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Eine tatsächliche Effektmodifikation durch Alter ist jedoch nicht zu erwarten.

Außerdem besteht eine Effektmodifikation durch Region ($p=0,0311$). In der Subgruppe der Patienten aus USA beträgt das POR [95%-KI] 1,11 [0,42; 2,90] mit $p=0,8325$ (Heterogenität: $p=0,1722$; $I^2=43\%$) und in der Gruppe der Patienten aus ex-USA beträgt es 4,54 [1,94; 10,63] mit $p=0,0005$ (Heterogenität: $p=0,8345$; $I^2=0\%$). In der Gruppe der Patienten aus ex-USA besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Eine tatsächliche Effektmodifikation durch Region ist jedoch nicht zu erwarten.

Virusinfektion der Atemwege (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6422$), Geschlecht ($p=1,0000$), Rasse ($p=0,5136$), Region ($p=1,0000$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,3998$).

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8366$), Geschlecht ($p=0,5118$), Rasse ($p=0,8313$), Region ($p=0,9422$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,8542$).

Kopfschmerz (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9204$), Geschlecht ($p=0,8859$), Rasse ($p=0,7070$) oder Region ($p=0,6186$) und vorheriges Behandlungsregime ($p=0,1641$).

Schwindel (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5685$), Geschlecht ($p=0,4660$), Rasse ($p=0,5271$), Region ($p=0,2395$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,1021$).

Parästhesie (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8502$), Geschlecht ($p=0,5756$), Rasse ($p=0,9810$), Region ($p=0,3524$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,0721$).

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9281$), Geschlecht ($p=0,0967$), Rasse ($p=0,2243$), Region ($p=0,2471$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,1587$).

Schlaflosigkeit (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5605$), Geschlecht ($p=0,2166$), Rasse ($p=0,1076$), Region ($p=0,0917$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,1630$).

Angst (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4424$), Geschlecht ($p=0,4861$), Rasse ($p=0,1508$), Region ($p=0,8866$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,2017$).

Depression (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4429$), Geschlecht ($p=0,9699$), Rasse ($p=0,9538$), Region ($p=0,7000$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,4758$).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6422$), Geschlecht ($p=0,8778$), Rasse ($p=0,5136$), Region ($p=0,8194$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,8493$).

Husten (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5789$), Geschlecht ($p=0,0651$), Rasse ($p=0,5516$), Region ($p=0,0889$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,5416$).

Oropharyngeale Schmerzen (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8343$), Geschlecht ($p=0,4050$), Rasse ($p=0,2813$), Region ($p=0,9564$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,3684$).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Geschlecht ($p=0,1319$), Rasse ($p=0,3926$), Region ($p=0,7390$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,1617$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Alter ($p=0,0403$). In der Subgruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das RR [95%-KI] 0,99 [0,67; 1,46] mit $p=0,9567$ (Heterogenität: $p=0,1451$; $I^2=48\%$) und in der Gruppe der Patienten ≥ 50 Jahre beträgt es 2,36 [1,40; 3,96] mit $p=0,0012$ (Heterogenität: $p=0,3226$; $I^2=13\%$). Bei Patienten ≥ 50 Jahre besteht demnach ein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Eine tatsächliche Effektmodifikation durch Alter ist jedoch nicht zu erwarten.

Hautausschlag (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5649$), Geschlecht ($p=0,5326$), Rasse ($p=0,5536$), Region ($p=0,3956$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,1668$).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5556$), Geschlecht ($p=0,5552$), Rasse ($p=0,5408$), Region ($p=0,0601$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,4410$).

Diarrhoe (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,1992$), Geschlecht ($p=0,8001$), Rasse ($p=0,3227$), Region ($p=0,6619$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,3087$).

Übelkeit (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6335$), Geschlecht ($p=0,9558$), Rasse ($p=0,5307$) oder Region ($p=0,2524$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch vorheriges Behandlungsregime ($p=0,0206$). In der Subgruppe der Patienten mit einem TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt das POR [95%-KI] 2,48 [0,97; 6,31] mit $p=0,0576$ (Heterogenität: $p=0,2890$; $I^2=11\%$) und in der Gruppe der Patienten mit einem nicht-TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt es 0,54 [0,22; 1,31] mit $p=0,1728$ (Heterogenität: $p=0,1651$; $I^2=44\%$). In keiner Subgruppe besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Flatulenz (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3634$), Geschlecht ($p=0,7499$), Rasse ($p=0,9345$) oder Region ($p=0,4624$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch vorheriges Behandlungsregime ($p=0,0330$). In der Subgruppe der Patienten mit einem TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt das POR [95%-KI] 3,64 [1,10; 12,00] mit $p=0,0341$ (Heterogenität: n.b.) und in der Gruppe der Patienten mit einem nicht-TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt es 0,62 [0,21; 1,87] mit $p=0,3990$ (Heterogenität: $p=0,3854$; $I^2=0\%$). Bei Patienten, die ein TDF-enthaltendes vorheriges Behandlungsregime erhalten hatten, besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF.

Obstipation (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5398$), Geschlecht ($p=0,1911$), Rasse ($p=0,1397$), Region ($p=0,4994$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,2594$).

Dyspepsie (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,0865$), Geschlecht ($p=0,3983$), Rasse ($p=0,9935$), Region ($p=0,3312$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,1052$).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7339$), Geschlecht ($p=0,5548$), Rasse ($p=0,2854$), Region ($p=0,5990$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,2348$).

Arthralgie (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4780$), Geschlecht ($p=0,9177$), Rasse ($p=0,7626$), Region ($p=0,3565$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,6124$).

Rückenschmerzen (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,1717$), Geschlecht ($p=0,9748$), Rasse ($p=0,5773$), Region ($p=0,5585$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,2581$).

Schmerzen in den Extremitäten (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4031$), Geschlecht ($p=0,9271$), Rasse ($p=0,4791$), Region ($p=0,8064$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,7163$).

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3153$), Geschlecht ($p=0,4615$), Rasse ($p=0,7432$), Region ($p=0,2849$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,6604$).

Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,2272$), Geschlecht ($p=1,0000$), Rasse ($p=0,5072$), Region ($p=0,3969$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,8179$).

Unerwünschte Ereignisse anhand des HIV-SI (Responderanalyse; Studien GS1844 und GS1878)***Verbesserung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI)***

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5501$), Geschlecht ($p=0,7596$), Rasse ($p=0,9644$) oder Region ($p=0,4126$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch vorheriges Behandlungsregime ($p=0,0311$). In der Subgruppe der Patienten mit einem TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt das RR [95%-KI] 0,74 [0,49; 1,11] mit $p=0,1454$ (Heterogenität: n.b.) und in der Gruppe der Patienten mit einem nicht-TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt es 1,34 [0,94; 1,91] mit $p=0,1016$ (Heterogenität: $p=0,8164$; $I^2=0\%$). In keiner Subgruppe besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Verschlechterung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,0748$), Geschlecht ($p=0,3717$), Rasse ($p=0,5020$), Region ($p=0,6775$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,3173$).

Verbesserung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9074$), Geschlecht ($p=0,7849$), Rasse ($p=0,9026$) oder Region ($p=0,3841$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch vorheriges Behandlungsregime ($p=0,0223$). In der Subgruppe der Patienten mit einem TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt das RR [95%-KI] 0,78 [0,54; 1,13] mit $p=0,1924$ (Heterogenität: n.b.) und in der Gruppe der Patienten mit einem nicht-TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt es 1,48 [0,99; 2,22] mit $p=0,0568$ (Heterogenität: $p=0,6485$; $I^2=0\%$). In keiner Subgruppe besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Verschlechterung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9091$), Geschlecht ($p=0,6737$), Rasse ($p=0,5835$), Region ($p=0,8675$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,5942$).

Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5574$), Geschlecht ($p=0,4796$), Rasse ($p=0,5196$) oder Region ($p=0,7459$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch vorheriges Behandlungsregime ($p=0,0157$). In der Subgruppe der Patienten mit einem TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt das RR [95%-KI] 0,68 [0,43; 1,05] mit $p=0,0839$ (Heterogenität: n.b.) und in der Gruppe der Patienten mit einem nicht-TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt es 1,49 [0,94; 2,35] mit $p=0,0913$ (Heterogenität: $p=0,4157$; $I^2=0\%$). In keiner Subgruppe besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Verschlechterung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,0840$), Geschlecht ($p=0,4800$), Rasse ($p=0,4350$), Region ($p=0,6632$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,8078$).

Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Geschlecht ($p=0,4775$), Region ($p=0,2002$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,5533$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Alter ($p=0,0192$). In der Subgruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das RR [95%-KI] 0,77 [0,51; 1,16] mit $p=0,2031$ (Heterogenität: $p=0,4894$; $I^2=0\%$) und in der Gruppe der Patienten ≥ 50 Jahre beträgt es 1,57 [1,01; 2,44] mit $p=0,0438$ (Heterogenität: $p=0,4511$; $I^2=0\%$). Bei Patienten ≥ 50 Jahre besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF. Eine tatsächliche Effektmodifikation durch Alter ist jedoch nicht zu erwarten.

Außerdem besteht eine Effektmodifikation durch Rasse ($p=0,0140$). In der Subgruppe der kaukasischen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 1,42 [0,98; 2,05] mit $p=0,0619$ (Heterogenität: $p=0,9498$; $I^2=0\%$) und in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten beträgt es 0,66 [0,41; 1,07] mit $p=0,0951$ (Heterogenität: $p=0,8578$; $I^2=0\%$). In keiner Subgruppe besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Verschlechterung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7150$), Geschlecht ($p=0,5102$), Rasse ($p=0,9065$), Region ($p=0,7454$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,1908$).

Verbesserung Gedächtnisprobleme (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3731$), Geschlecht ($p=0,6471$), Rasse ($p=0,4429$) oder Region ($p=0,6449$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch vorheriges Behandlungsregime ($p=0,0050$). In der Subgruppe der Patienten mit einem TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt das RR [95%-KI] 0,46 [0,27; 0,79] mit $p=0,0046$ (Heterogenität: n.b.) und in der Gruppe der Patienten mit einem nicht-TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt es 1,24 [0,80; 1,91] mit $p=0,3363$ (Heterogenität: $p=0,4183$; $I^2=0\%$). Bei Patienten, die ein TDF-enthaltendes vorheriges Behandlungsregime erhalten hatten, besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF.

Verschlechterung Gedächtnisprobleme (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,0920$), Geschlecht ($p=0,7709$), Rasse ($p=0,2294$), Region ($p=0,5958$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,6549$).

Verbesserung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9594$), Geschlecht ($p=0,9513$), Rasse ($p=0,3152$), Region ($p=0,9352$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,1111$).

Verschlechterung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9199$), Geschlecht ($p=0,4239$), Rasse ($p=0,2734$), Region ($p=0,9974$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,3939$).

Verbesserung Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3959$), Geschlecht ($p=0,7620$), Rasse ($p=0,4251$), Region ($p=0,1871$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,9227$).

Verschlechterung Diarrhoe oder loser Stuhlgang (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8704$), Geschlecht ($p=0,4915$), Rasse ($p=0,2093$), Region ($p=0,2439$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,7204$).

Verbesserung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5097$), Geschlecht ($p=0,6593$), Rasse ($p=0,9195$), Region ($p=0,3887$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,7544$).

Verschlechterung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,8294$), Geschlecht ($p=0,7967$), Rasse ($p=0,7792$), Region ($p=0,9011$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,4812$).

Verbesserung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,6922$), Geschlecht ($p=0,7510$), Rasse ($p=0,2593$), Region ($p=0,8429$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,4234$).

Verschlechterung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,2432$), Geschlecht ($p=0,0956$), Rasse ($p=0,8578$), Region ($p=0,4101$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,1907$).

Verbesserung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,3516$), Geschlecht ($p=0,5819$), Rasse ($p=0,8275$), Region ($p=0,6654$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,8977$).

Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5293$), Geschlecht ($p=0,8660$), Rasse ($p=0,4729$) oder Region ($p=0,6728$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch vorheriges Behandlungsregime ($p=0,0182$). In der Subgruppe der Patienten mit einem TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt das RR [95%-KI] 1,40 [0,86; 2,29] mit $p=0,1767$ (Heterogenität: n.b.) und in der Gruppe der Patienten mit einem nicht-TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt es 0,66 [0,45; 0,97] mit $p=0,0358$ (Heterogenität: $p=0,4739$; $I^2=0\%$). Bei Patienten, die ein nicht-TDF-enthaltendes vorheriges Behandlungsregime erhalten hatten, besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF.

Verbesserung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4917$), Geschlecht ($p=0,6382$), Rasse ($p=0,8811$), Region ($p=0,5072$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,4757$).

Verschlechterung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5557$), Geschlecht ($p=0,2853$), Rasse ($p=0,4687$), Region ($p=0,6113$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,7993$).

Verbesserung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4797$), Geschlecht ($p=0,3535$), Rasse ($p=0,1244$), Region ($p=0,2708$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,8923$).

Verschlechterung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,1836$), Geschlecht ($p=0,9417$), Rasse ($p=0,6311$), Region ($p=0,6522$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,5245$).

Verbesserung Kopfschmerzen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,1951$), Geschlecht ($p=0,7312$), Rasse ($p=0,7823$), Region ($p=0,2549$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,6948$).

Verschlechterung Kopfschmerzen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9183$), Geschlecht ($p=0,6761$), Rasse ($p=0,6362$), Region ($p=0,6094$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,8484$).

Verbesserung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4306$), Geschlecht ($p=0,7076$), Rasse ($p=0,7360$), Region ($p=0,4591$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,1891$).

Verschlechterung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,9654$), Geschlecht ($p=0,9326$), Rasse ($p=0,4244$), Region ($p=0,9716$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,2344$).

Verbesserung Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5550$), Geschlecht ($p=0,3224$), Rasse ($p=0,9326$), Region ($p=0,2853$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,8278$).

Verschlechterung Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,5592$), Geschlecht ($p=0,6438$), Rasse ($p=0,3523$), Region ($p=0,1677$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,7700$).

Verbesserung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,7115$), Geschlecht ($p=0,7371$), Rasse ($p=0,6857$), Region ($p=0,1967$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,5694$).

Verschlechterung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4979$), Geschlecht ($p=0,1410$), Rasse ($p=0,7617$), Region ($p=0,2803$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,9447$).

Verbesserung Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4153$), Geschlecht ($p=0,4716$), Rasse ($p=0,2450$), Region ($p=0,4985$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,2873$).

Verschlechterung Probleme beim Sex, Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,5605), Geschlecht (p=0,1848), Rasse (p=0,3172), Region (p=0,3032) oder vorheriges Behandlungsregime (p=0,3361).

Verbesserung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,1644), Geschlecht (p=0,6829), Rasse (p=0,9444), Region (p=0,9153) oder vorheriges Behandlungsregime (p=0,9098).

Verschlechterung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,6227), Geschlecht (p=0,6411), Rasse (p=0,4252), Region (p=0,1622) oder vorheriges Behandlungsregime (p=0,5837).

Verbesserung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,6124), Geschlecht (p=0,9025), Rasse (p=0,3568), Region (p=0,3221) oder vorheriges Behandlungsregime (p=0,2890).

Verschlechterung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,6372), Geschlecht (p=0,3899), Region (p=0,0876) oder vorheriges Behandlungsregime (p=0,5017).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0115). In der Subgruppe der kaukasischen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 0,56 [0,22; 1,39] mit p=0,2122 (Heterogenität: p=0,6856; I²=0%) und in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten beträgt es 3,13 [1,18; 8,30] mit p=0,0218 (Heterogenität: p=0,6414; I²=0%). Bei nicht-kaukasischen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF.

Verbesserung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,2491), Geschlecht (p=0,7778), Rasse (p=0,9273), Region (p=0,1813) oder vorheriges Behandlungsregime (p=0,2949).

Verschlechterung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,5861), Geschlecht (p=0,5848), Rasse (p=0,4092), Region (p=0,5041) oder vorheriges Behandlungsregime (p=0,7622).

Unerwünschte Ereignisse anhand des UCLA SCTC GIT (Responderanalyse; Studie GS1878)***Verbesserung UCLA SCTC GIT Gesamtscore***

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter (p=0,4173), Geschlecht (p=0,7273), Rasse (p=0,2055), Region (p=0,4447) oder vorheriges Behandlungsregime (p=0,1410).

Verschlechterung UCLA SCTC GIT Gesamtscore

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,4315$), Geschlecht ($p=0,3561$), Rasse ($p=0,8805$), Region ($p=0,6990$) oder vorheriges Behandlungsregime ($p=0,7647$).

Im Folgenden werden die Ergebnisse aller Subgruppenanalysen zum virologischen Ansprechen und zu den Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest ($p<0,05$) zu antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten detailliert dargestellt. Der p-Wert basiert dabei stets auf dem RR, POR bzw. der MD.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (Studie GS1489)

4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenanalysen zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)

Tabelle 4-163: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		ABC/DTG/3TC		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
GS1489	274	250 (91,2)	274	256 (93,4)	0,73 [0,39; 1,38], 0,3368 0,98 [0,93; 1,02], 0,3357
≥50 Jahre					
GS1489	40	40 (100)	41	37 (90,2)	9,72 [0,51; 186,70], 0,1315 1,11 [0,99; 1,24], 0,0721
p-Wert des Interaktionstest					0,0414
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofovirafenamid					

Tabelle 4-164: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		ABC/DTG/3TC		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
GS1489	285	263 (92,3)	282	263 (93,3)	0,86 [0,46; 1,63], 0,6520 0,99 [0,95; 1,04], 0,6517
Weiblich					
GS1489	29	27 (93,1)	33	30 (90,9)	1,35 [0,21; 8,70], 0,7522 1,02 [0,88; 1,19], 0,7496
p-Wert des Interaktionstest					0,6601
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofovirafenamid					

Tabelle 4-165: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		ABC/DTG/3TC		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
GS1489	180	169 (93,9)	179	168 (93,9)	1,01 [0,42; 2,38], 0,9892 1,00 [0,95; 1,05], 0,9892
Nicht-kaukasisch					
GS1489	132	119 (90,2)	136	125 (91,9)	0,81 [0,35; 1,87], 0,6144 0,98 [0,91; 1,06], 0,6146
p-Wert des Interaktionstest					0,6691
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofovirafenamid					

Tabelle 4-166: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		ABC/DTG/3TC		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
USA					
GS1489	228	212 (93,0)	233	216 (92,7)	1,04 [0,51; 2,12], 0,9077 1,00 [0,95; 1,06], 0,9076
Ex-USA					
GS1489	86	78 (90,7)	82	77 (93,9)	0,63 [0,20; 2,02], 0,4403 0,97 [0,89; 1,05], 0,4357
p-Wert des Interaktionstest					0,4637
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofovirafenamid, USA=Vereinigte Staaten von Amerika					

Tabelle 4-167: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		ABC/DTG/3TC		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
≤100.000 Kopien/mL					
GS1489	261	244 (93,5)	265	248 (93,6)	0,98 [0,49; 1,97], 0,9634 1,00 [0,96; 1,04], 0,9634
>100.000 Kopien/mL					
GS1489	53	46 (86,8)	50	45 (90,0)	0,73 [0,22; 2,47], 0,6131 0,96 [0,84; 1,11], 0,6111
p-Wert des Interaktionstest					0,6307
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofovirafenamid					

Tabelle 4-168: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		ABC/DTG/3TC		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<200 Zellen/μL					
GS1489	36	30 (83,3)	32	26 (81,3)	1,15 [0,33; 4,02], 0,8221 1,03 [0,82; 1,28], 0,8227
\geq200 Zellen/μL					
GS1489	278	260 (93,5)	283	267 (94,3)	0,87 [0,43; 1,73], 0,6838 0,99 [0,95; 1,03], 0,6838
p-Wert des Interaktionstest					0,7550
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenanalysen zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Tabelle 4-169: Subgruppenanalyse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		ABC/DTG/3TC		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
USA					
GS1489	228	239 (190,4)	233	215 (185,2)	24,00 [-10,30; 58,30], 0,1702
Ex-USA					
GS1489	86	202 (168,2)	82	254 (190,7)	-52,00 [-106,47; 2,47], 0,0614
p-Wert des Interaktionstest					0,0207
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralfenamid, USA=Vereinigte Staaten von Amerika					

4.3.1.3.2.3.3 Subgruppenanalysen zu Symptomatik anhand des HIV-SI

Tabelle 4-170: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		ABC/DTG/3TC		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
GS1489	71	32 (45,1)	58	33 (56,9)	0,62 [0,31; 1,25], 0,1825 0,79 [0,56; 1,11], 0,1802
Nicht-kaukasisch					
GS1489	48	27 (56,2)	47	13 (27,7)	3,36 [1,43; 7,92], 0,0055 2,03 [1,20; 3,44], 0,0081
p-Wert des Interaktionstest					0,0028
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-171: Subgruppenanalyse zu Verschlechterung Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		ABC/DTG/3TC		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
GS1489	129	21 (16,3)	126	13 (10,3)	1,69 [0,81; 3,54], 0,1647 1,58 [0,83; 3,01], 0,1669
Nicht-kaukasisch					
GS1489	83	8 (9,6)	8	15 (18,1)	0,48 [0,19; 1,21], 0,1211 0,53 [0,24; 1,19], 0,1246
p-Wert des Interaktionstest					0,0391
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

4.3.1.3.2.3.4 Subgruppenanalysen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.5 Subgruppenanalysen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des PSQI

Tabelle 4-172: Subgruppenanalyse zu Verschlechterung PSQI Gesamtscore, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		ABC/DTG/3TC		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<i>USA</i>					
GS1489	105	18 (17,1)	109	25 (22,9)	0,70 [0,35; 1,37], 0,2918 0,75 [0,43; 1,29], 0,2937
<i>Ex-USA</i>					
GS1489	36	11 (30,6)	37	4 (10,8)	3,63 [1,03; 12,76], 0,0444 2,83 [0,99; 8,06], 0,0521
p-Wert des Interaktionstest					0,0268
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofovirafenamid, USA=Vereinigte Staaten von Amerika					

4.3.1.3.2.3.6 Subgruppenanalysen zu Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.3.7 Subgruppenanalysen zu SUE

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.8 Subgruppenanalysen zu UE Grad 3-4

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.9 Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund UE

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.3.10 Subgruppenanalysen zu Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Tabelle 4-173: Subgruppenanalyse zu Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		ABC/DTG/3TC		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
≤100.000 Kopien/mL					
GS1489	261	33 (12,6)	265	57 (21,5)	0,53 [0,33; 0,84], 0,0075 0,59 [0,40; 0,87], 0,0081
>100.000 Kopien/mL					
GS1489	53	12 (22,6)	50	7 (14,0)	1,80 [0,64; 5,01], 0,2623 1,62 [0,69; 3,78], 0,2667
p-Wert des Interaktionstest					0,0339
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofovirafenamid					

4.3.1.3.2.3.11 Subgruppenanalysen zu Fatigue (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.12 Subgruppenanalysen zu Pyrexie (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.13 Subgruppenanalysen zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.14 Subgruppenanalysen zu Bronchitis (PT)

Tabelle 4-174: Subgruppenanalyse zu Bronchitis (PT), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		ABC/DTG/3TC		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
USA					
GS1489	228	10 (4,4)	233	9 (3,9)	POR: 1,14 [0,46; 2,86], 0,7777 1,14 [0,46; 2,86], 0,7776 1,14 [0,47; 2,74], 0,7776
Ex-USA					
GS1489	86	0	82	7 (8,5)	POR: 0,12 [0,03; 0,54], 0,0058 0,06 [0,00; 1,04], 0,0529 0,06 [0,00; 1,10], 0,0579
p-Wert des Interaktionstest					0,0415
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, USA=Vereinigte Staaten von Amerika					

4.3.1.3.2.3.15 Subgruppenanalysen zu Syphilis (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.16 Subgruppenanalysen zu Infektion der oberen Atemwege (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.17 Subgruppenanalysen zu Nasopharyngitis (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.18 Subgruppenanalysen zu Gonorrhoe (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.19 Subgruppenanalysen zu Sinusitis (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.20 Subgruppenanalysen zu Gastroenteritis (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.21 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.22 Subgruppenanalysen zu Kopfschmerz (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.23 Subgruppenanalysen zu Schwindel (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.24 Subgruppenanalysen zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.25 Subgruppenanalysen zu Schlaflosigkeit (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.26 Subgruppenanalysen zu Angst (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.27 Subgruppenanalysen zu Depression (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.28 Subgruppenanalysen zu Abnorme Träume (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.29 Subgruppenanalysen zu Schlafstörung (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.30 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Tabelle 4-175: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		ABC/DTG/3TC		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<i>USA</i>					
GS1489	228	37 (16,2)	233	42 (18,0)	0,88 [0,54; 1,43], 0,6087 0,90 [0,60; 1,35], 0,6089
<i>Ex-USA</i>					
GS1489	86	18 (20,9)	82	6 (7,3)	3,35 [1,26; 8,94], 0,0156 2,86 [1,19; 6,85], 0,0183
p-Wert des Interaktionstest					0,0178
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofovirafenamid, USA=Vereinigte Staaten von Amerika					

4.3.1.3.2.3.31 Subgruppenanalysen zu Husten (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.32 Subgruppenanalysen zu Oropharyngeale Schmerzen (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.33 Subgruppenanalysen zu Sinus-Sekretstauung (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.34 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.35 Subgruppenanalysen zu Hautausschlag (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.36 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.37 Subgruppenanalysen zu Diarrhoe (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.38 Subgruppenanalysen zu Übelkeit (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.39 Subgruppenanalysen zu Abdominalschmerz (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.40 Subgruppenanalysen zu Erbrechen (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.41 Subgruppenanalysen zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Tabelle 4-176: Subgruppenanalyse zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		ABC/DTG/3TC		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
GS1489	274	44 (16,1)	274	50 (18,2)	0,86 [0,55; 1,34], 0,4968 0,88 [0,61; 1,27], 0,4970
≥50 Jahre					
GS1489	40	14 (35,0)	41	6 (14,6)	3,14 [1,06; 9,27], 0,0383 2,39 [1,02; 5,60], 0,0447
p-Wert des Interaktionstest					0,0346
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-177: Subgruppenanalyse zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		ABC/DTG/3TC		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
GS1489	285	47 (16,5)	282	53 (18,8)	0,85 [0,55; 1,32], 0,4721 0,88 [0,61; 1,25], 0,4724
Weiblich					
GS1489	29	11 (37,9)	33	3 (9,1)	6,11 [1,50; 24,88], 0,0115 4,17 [1,29; 13,51], 0,0172
p-Wert des Interaktionstest					0,0124
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-178: Subgruppenanalyse zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1489, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		ABC/DTG/3TC		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
GS1489	180	24 (13,3)	179	33 (18,4)	0,68 [0,38; 1,21], 0,1876 0,72 [0,45; 1,17], 0,1889
Nicht-kaucasisch					
GS1489	132	33 (25,0)	136	23 (16,9)	1,64 [0,90; 2,97], 0,1053 1,48 [0,92; 2,38], 0,1071
p-Wert des Interaktionstest					0,0387
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofovirafenamid					

4.3.1.3.2.3.42 Subgruppenanalysen zu Arthralgie (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.43 Subgruppenanalysen zu Rückenschmerzen (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.44 Subgruppenanalysen zu Vaskuläre Erkrankungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.45 Subgruppenanalysen zu Hypertonie (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.46 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Immunsystems (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.47 Subgruppenanalysen zu Saisonale Allergien (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (Studie GS1490)**4.3.1.3.2.4.1 Subgruppenanalysen zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)**

Tabelle 4-179: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
GS1490	264	237 (89,8)	266	246 (92,5)	0,71 [0,39; 1,31], 0,2745 0,97 [0,92; 1,02], 0,2736
≥50 Jahre					
GS1490	56	49 (87,5)	59	56 (94,9)	0,38 [0,09; 1,53], 0,1715 0,92 [0,82; 1,03], 0,1666
p-Wert des Interaktionstest					0,4255
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofovirafenamid					

Tabelle 4-180: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
GS1490	280	252 (90,0)	288	270 (93,8)	0,60 [0,32; 1,11], 0,1044 0,96 [0,91; 1,01], 0,1034
Weiblich					
GS1490	40	34 (85,0)	37	32 (86,5)	0,89 [0,25; 3,19], 0,8523 0,98 [0,82; 1,18], 0,8520
p-Wert des Interaktionstest					0,8043
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-181: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
GS1490	183	164 (89,6)	195	181 (92,8)	0,67 [0,32; 1,37], 0,2727 0,97 [0,91; 1,03], 0,2738
Nicht-kaukasisch					
GS1490	137	122 (89,1)	130	121 (93,1)	0,60 [0,26; 1,44], 0,2541 0,96 [0,89; 1,03], 0,2487
p-Wert des Interaktionstest					0,8556
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-182: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
USA					
GS1490	193	168 (87,0)	193	178 (92,2)	0,57 [0,29; 1,11], 0,0982 0,94 [0,88; 1,01], 0,0962
Ex-USA					
GS1490	127	118 (92,9)	132	124 (93,9)	0,85 [0,32; 2,27], 0,7391 0,99 [0,93; 1,06], 0,7393
p-Wert des Interaktionstest					0,3161
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, USA=Vereinigte Staaten von Amerika					

Tabelle 4-183: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
≤100.000 Kopien/mL					
GS1490	254	229 (90,2)	271	251 (92,6)	0,73 [0,39; 1,35], 0,3154 0,97 [0,92; 1,03], 0,3166
>100.000 Kopien/mL					
GS1490	66	57 (86,4)	54	51 (94,4)	0,37 [0,10; 1,45], 0,1548 0,91 [0,81; 1,03], 0,1296
p-Wert des Interaktionstest					0,3350
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-184: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<200 Zellen/μL					
GS1490	44	42 (95,5)	34	34 (100)	0,25 [0,01; 5,30], 0,3710 0,96 [0,88; 1,04], 0,3026
\geq200 Zellen/μL					
GS1490	276	244 (88,4)	291	268 (92,1)	0,65 [0,37; 1,15], 0,1400 0,96 [0,91; 1,01], 0,1406
p-Wert des Interaktionstest					0,9679
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

4.3.1.3.2.4.2 Subgruppenanalysen zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.3 Subgruppenanalysen zu Symptomatik anhand des HIV-SI

Tabelle 4-185: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<200 Zellen/μL					
GS1490	18	15 (83,3)	18	10 (55,6)	4,00 [0,85; 18,84], 0,0795 1,50 [0,95; 2,38], 0,0854
\geq200 Zellen/μL					
GS1490	96	44 (45,8)	102	54 (52,9)	0,75 [0,43; 1,32], 0,3178 0,87 [0,65; 1,15], 0,3201
p-Wert des Interaktionstest					0,0442
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-186: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<200 Zellen/μL					
GS1490	10	10 (100)	11	7 (63,6)	12,60 [0,59; 270,97], 0,1056 1,53 [0,97; 2,41], 0,0692
\geq200 Zellen/μL					
GS1490	49	34 (69,4)	45	35 (77,8)	0,65 [0,26; 1,64], 0,3593 0,89 [0,70; 1,14], 0,3569
p-Wert des Interaktionstest					0,0416
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-187: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Gedächtnisprobleme (HIV-SI), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
GS1490	43	25 (58,1)	54	23 (42,6)	1,87 [0,83; 4,21], 0,1298 1,37 [0,91; 2,04], 0,1276
Weiblich					
GS1490	6	1 (16,7)	9	7 (77,8)	0,06 [0,00; 0,82], 0,0350 0,21 [0,03; 1,33], 0,0977
p-Wert des Interaktionstest					0,0425
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse zu Verschlechterung Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
GS1490	150	7 (4,7)	166	4 (2,4)	1,98 [0,57; 6,91], 0,2828 1,94 [0,58; 6,48], 0,2837
Nicht-kaucasisch					
GS1490	96	3 (3,1)	101	10 (9,9)	0,29 [0,08; 1,10], 0,0692 0,32 [0,09; 1,11], 0,0727
p-Wert des Interaktionstest					0,0413
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-189: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
USA					
GS1490	60	30 (50,0)	73	42 (57,5)	0,74 [0,37; 1,47], 0,3860 0,87 [0,63; 1,20], 0,3910
Ex-USA					
GS1490	33	17 (51,5)	38	11 (28,9)	2,61 [0,98; 6,94], 0,0549 1,78 [0,98; 3,24], 0,0589
p-Wert des Interaktionstest					0,0367
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, USA=Vereinigte Staaten von Amerika					

Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
≤100.000 Kopien/mL					
GS1490	78	44 (56,4)	85	40 (47,1)	1,46 [0,78; 2,70], 0,2334 1,20 [0,89; 1,62], 0,2335
>100.000 Kopien/mL					
GS1490	15	3 (20,0)	26	13 (50,0)	0,25 [0,06; 1,10], 0,0665 0,40 [0,14; 1,18], 0,0972
p-Wert des Interaktionstest					0,0493
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-191: Subgruppenanalyse zu Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI), stratifiziert nach Geschlecht zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
GS1490	145	15 (10,3)	162	30 (18,5)	0,51 [0,26; 0,99], 0,0459 0,56 [0,31; 1,00], 0,0483
Weiblich					
GS1490	21	7 (33,3)	20	1 (5,0)	9,50 [1,05; 86,26], 0,0455 6,67 [0,90; 49,45], 0,0635
p-Wert des Interaktionstest					0,0175
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-192: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
GS1490	66	35 (53,0)	63	45 (71,4)	0,45 [0,22; 0,94], 0,0327 0,74 [0,56; 0,98], 0,0342
≥50 Jahre					
GS1490	20	15 (75,0)	18	9 (50,0)	3,00 [0,76; 11,81], 0,1161 1,50 [0,89; 2,54], 0,1314
p-Wert des Interaktionstest					0,0203
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-193: Subgruppenanalyse zu Verschlechterung Husten oder Atemprobleme (HIV-SI), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<200 Zellen/μL					
GS1490	29	2 (6,9)	24	6 (25,0)	0,22 [0,04; 1,23], 0,0843 0,28 [0,06; 1,24], 0,0938
≥200 Zellen/μL					
GS1490	196	12 (6,1)	210	7 (3,3)	1,89 [0,73; 4,91], 0,1901 1,84 [0,74; 4,57], 0,1911
p-Wert des Interaktionstest					0,0347
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-194: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Kopfschmerzen (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
GS1490	32	15 (46,9)	27	21 (77,8)	0,25 [0,08; 0,79], 0,0181 0,60 [0,40; 0,92], 0,0182
Nicht-kaucasisch					
GS1490	23	14 (60,9)	33	14 (42,4)	2,11 [0,71; 6,25], 0,1772 1,43 [0,86; 2,40], 0,1696
p-Wert des Interaktionstest					0,0103
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-195: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Kopfschmerzen (HIV-SI), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
USA					
GS1490	33	21 (63,6)	37	20 (54,1)	1,49 [0,57; 3,88], 0,4174 1,18 [0,79; 1,74], 0,4162
Ex-USA					
GS1490	22	8 (36,4)	23	15 (65,2)	0,30 [0,09; 1,03], 0,0565 0,56 [0,30; 1,05], 0,0684
p-Wert des Interaktionstest					0,0456
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, USA=Vereinigte Staaten von Amerika					

Tabelle 4-196: Subgruppenanalyse zu Verschlechterung Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmacksempfinden (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
GS1490	143	11 (7,7)	158	7 (4,4)	POR: 1,78 [0,69; 4,62], 0,2341 1,80 [0,68; 4,77], 0,2389 1,74 [0,69; 4,36], 0,2399
Nicht-kaukasisch					
GS1490	83	0	78	7 (9,0)	POR: 0,12 [0,03; 0,53], 0,0054 0,06 [0,00; 1,02], 0,0514 0,06 [0,00; 1,08], 0,0565
p-Wert des Interaktionstest					0,0179
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-197: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<200 Zellen/μL					
GS1490	3	2 (66,7)	7	2 (28,6)	5,00 [0,27; 91,52], 0,2779 2,33 [0,56; 9,64], 0,2417
\geq200 Zellen/μL					
GS1490	33	9 (27,3)	29	19 (65,5)	0,20 [0,07; 0,58], 0,0033 0,42 [0,22; 0,77], 0,0053
p-Wert des Interaktionstest					0,0285
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-198: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
GS1490	17	14 (82,4)	13	7 (53,8)	4,00 [0,76; 20,96], 0,1009 1,53 [0,88; 2,65], 0,1295
Weiblich					
GS1490	7	2 (28,6)	6	6 (100)	0,03 [0,00; 0,89], 0,0426 0,34 [0,12; 0,96], 0,0417
p-Wert des Interaktionstest					0,0105
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

4.3.1.3.2.4.4 Subgruppenanalysen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36

Tabelle 4-199: Subgruppenanalyse zu Responderanalyse für MCS (SF-36), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
GS1490	232	81 (34,9)	253	90 (35,6)	0,97 [0,67; 1,41], 0,8793 0,98 [0,77; 1,25], 0,8794
Weiblich					
GS1490	30	7 (23,3)	28	15 (53,6)	0,26 [0,09; 0,81], 0,0203 0,44 [0,21; 0,91], 0,0266
p-Wert des Interaktionstest					0,0393
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-200: Subgruppenanalyse zu Responderanalyse für MCS (SF-36), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<i>Kaukasisch</i>					
GS1490	159	59 (37,1)	172	54 (31,4)	1,29 [0,82; 2,03], 0,2740 1,18 [0,88; 1,59], 0,2742
<i>Nicht-kaucasisch</i>					
GS1490	103	29 (28,2)	109	51 (46,8)	0,45 [0,25; 0,79], 0,0055 0,60 [0,42; 0,87], 0,0068
p-Wert des Interaktionstest					0,0053
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

4.3.1.3.2.4.5 Subgruppenanalysen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des PSQI

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.6 Subgruppenanalysen zu Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.4.7 Subgruppenanalysen zu SUE

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.8 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Tabelle 4-201: Subgruppenanalyse zu UE Grad 3-4, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
GS1490	280	30 (10,7)	288	18 (6,2)	1,80 [0,98; 3,31], 0,0586 1,71 [0,98; 3,00], 0,0596
Weiblich					
GS1490	40	3 (7,5)	37	7 (18,9)	0,35 [0,08; 1,46], 0,1490 0,40 [0,11; 1,42], 0,1554
p-Wert des Interaktionstest					0,0395
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

4.3.1.3.2.4.9 Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.4.10 Subgruppenanalysen zu Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.11 Subgruppenanalysen zu Fatigue (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.12 Subgruppenanalysen zu Pyrexie (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.13 Subgruppenanalysen zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.14 Subgruppenanalysen zu Bronchitis (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.15 Subgruppenanalysen zu Syphilis (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.16 Subgruppenanalysen zu Infektion der oberen Atemwege (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.17 Subgruppenanalysen zu Nasopharyngitis (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.18 Subgruppenanalysen zu Gonorrhoe (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.19 Subgruppenanalysen zu Analchlamydieninfektion (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.20 Subgruppenanalysen zu Chlamydieninfektion (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.21 Subgruppenanalysen zu Grippe (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.22 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.23 Subgruppenanalysen zu Kopfschmerz (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.24 Subgruppenanalysen zu Schwindel (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.25 Subgruppenanalysen zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.26 Subgruppenanalysen zu Schlaflosigkeit (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.27 Subgruppenanalysen zu Angst (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.28 Subgruppenanalysen zu Depression (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

**4.3.1.3.2.4.29 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums
und Mediastinums (SOC)**

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.30 Subgruppenanalysen zu Husten (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.31 Subgruppenanalysen zu Oropharyngeale Schmerzen (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.32 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.33 Subgruppenanalysen zu Hautausschlag (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.34 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Tabelle 4-202: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
USA					
GS1490	193	48 (24,9)	193	72 (37,3)	0,56 [0,36; 0,86], 0,0087 0,67 [0,49; 0,91], 0,0094
Ex-USA					
GS1490	127	59 (46,5)	132	57 (43,2)	1,14 [0,70; 1,86], 0,5963 1,08 [0,82; 1,41], 0,5963
p-Wert des Interaktionstest					0,0205
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, USA=Vereinigte Staaten von Amerika					

4.3.1.3.2.4.35 Subgruppenanalysen zu Diarrhoe (PT)

Tabelle 4-203: Subgruppenanalyse zu Diarrhoe (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
GS1490	280	30 (10,7)	288	38 (13,2)	0,79 [0,47; 1,31], 0,3634 0,81 [0,52; 1,27], 0,3640
Weiblich					
GS1490	40	7 (17,5)	37	1 (2,7)	7,64 [0,89; 65,42], 0,0636 6,47 [0,84; 50,15], 0,0737
p-Wert des Interaktionstest					0,0486
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

4.3.1.3.2.4.36 Subgruppenanalysen zu Übelkeit (PT)

Tabelle 4-204: Subgruppenanalyse zu Übelkeit (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
GS1490	264	18 (6,8)	266	27 (10,2)	0,65 [0,35; 1,21], 0,1714 0,67 [0,38; 1,19], 0,1724
≥50 Jahre					
GS1490	56	7 (12,5)	59	2 (3,4)	4,07 [0,81; 20,52], 0,0888 3,69 [0,80; 17,00], 0,0942
p-Wert des Interaktionstest					0,0398
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid					

Tabelle 4-205: Subgruppenanalyse zu Übelkeit (PT), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studie GS1490, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		DTG+FTC/TAF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
USA					
GS1490	193	8 (4,1)	193	19 (9,8)	0,40 [0,17; 0,93], 0,0330 0,42 [0,19; 0,94], 0,0344
Ex-USA					
GS1490	127	17 (13,4)	132	10 (7,6)	1,89 [0,83; 4,29], 0,1307 1,77 [0,84; 3,71], 0,1327
p-Wert des Interaktionstest					0,0100
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, USA=Vereinigte Staaten von Amerika					

4.3.1.3.2.4.37 Subgruppenanalysen zu Abdominalschmerz (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.38 Subgruppenanalysen zu Erbrechen (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.39 Subgruppenanalysen zu Dyspepsie (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.40 Subgruppenanalysen zu Oberbauchschmerzen (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.41 Subgruppenanalysen zu Flatulenz (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.42 Subgruppenanalysen zu Obstipation (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.43 Subgruppenanalysen zu Hämorrhoiden (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.44 Subgruppenanalysen zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.45 Subgruppenanalysen zu Arthralgie (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.46 Subgruppenanalysen zu Rückenschmerzen (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.47 Subgruppenanalysen zu Vaskuläre Erkrankungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.48 Subgruppenanalysen zu Hypertonie (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.49 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.50 Subgruppenanalysen zu Lymphadenopathie (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.51 Subgruppenanalysen zu Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen) (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.52 Subgruppenanalysen zu Anogenitale Warzen (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für antiretroviral vorbehandelte Patienten (Studien GS1844, GS1878 und GS1961 [gepoolt])

4.3.1.3.2.5.1 Subgruppenanalysen zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)

Tabelle 4-206: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
GS1844	158	150 (94,9)	177	167 (94,4)	1,12 [0,43; 2,92], 0,8123 1,01 [0,96; 1,06], 0,8116
GS1878	164	150 (91,5)	175	154 (88)	1,46 [0,72; 2,98], 0,2971 1,04 [0,97; 1,12], 0,2931
GS1961	191	181 (94,8)	196	187 (95,4)	0,87 [0,35; 2,19], 0,7696 0,99 [0,95; 1,04], 0,7697
≥50 Jahre					
GS1844	124	114 (91,9)	104	100 (96,2)	0,46 [0,14; 1,50], 0,1960 0,96 [0,90; 1,02], 0,1746
GS1878	126	117 (92,9)	112	101 (90,2)	1,42 [0,56; 3,55], 0,4590 1,03 [0,95; 1,11], 0,4619
GS1961	43	43 (100)	40	38 (95,0)	5,65 [0,26; 121,35], 0,2685 1,05 [0,97; 1,15], 0,2307
p-Wert des Interaktionstest					0,9747
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid					

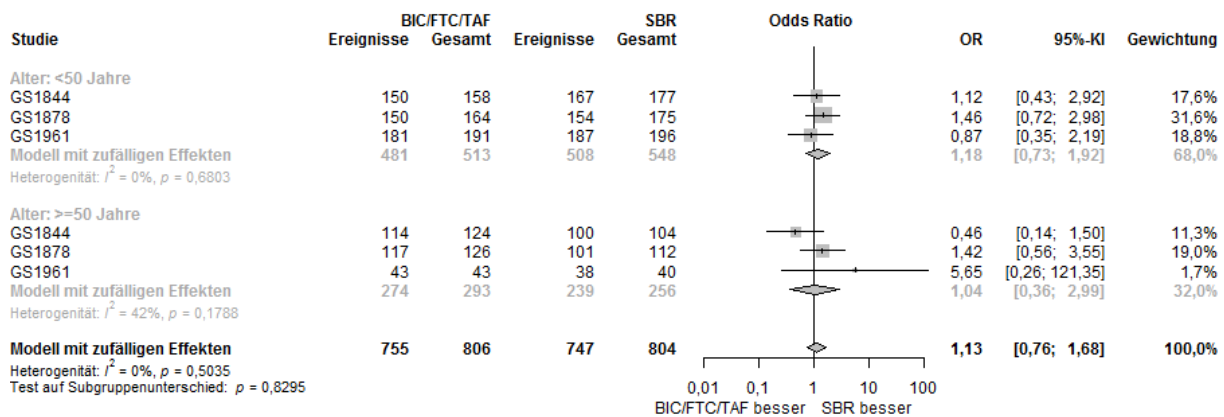


Abbildung 232: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

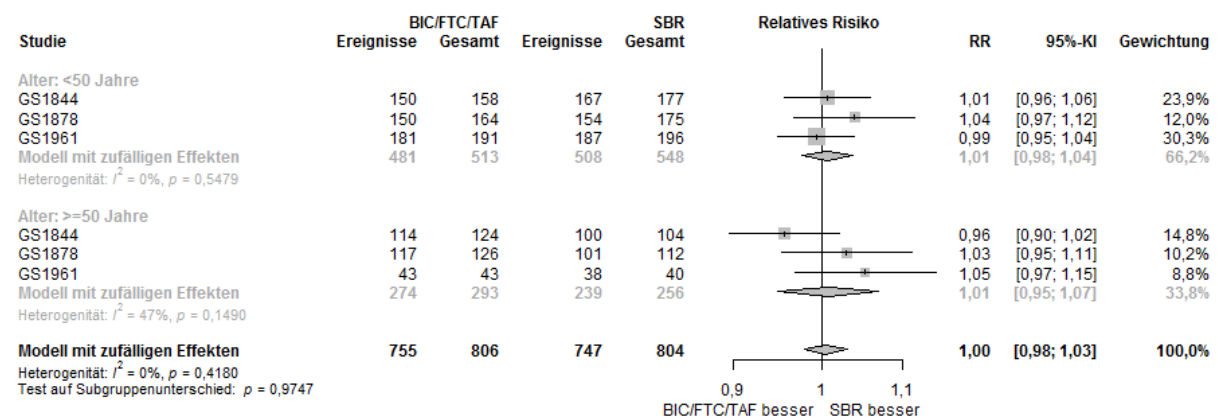


Abbildung 233: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-207: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
GS1844	247	230 (93,1)	252	242 (96)	0,56 [0,25; 1,25], 0,1551 0,97 [0,93; 1,01], 0,1522
GS1878	243	226 (93)	234	208 (88,9)	1,66 [0,88; 3,15], 0,1197 1,05 [0,99; 1,11], 0,1192
GS1961	0	0	0	0	n.b. n.b.
Weiblich					
GS1844	35	34 (97,1)	29	25 (86,2)	5,44 [0,57; 51,68], 0,1403 1,13 [0,96; 1,32], 0,1342
GS1878	47	41 (87,2)	53	47 (88,7)	0,87 [0,26; 2,92], 0,8244 0,98 [0,85; 1,14], 0,8250
GS1961	234	224 (95,7)	236	225 (95,3)	1,10 [0,46; 2,63], 0,8389 1,00 [0,97; 1,04], 0,8389
p-Wert des Interaktionstest					0,8905
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid					

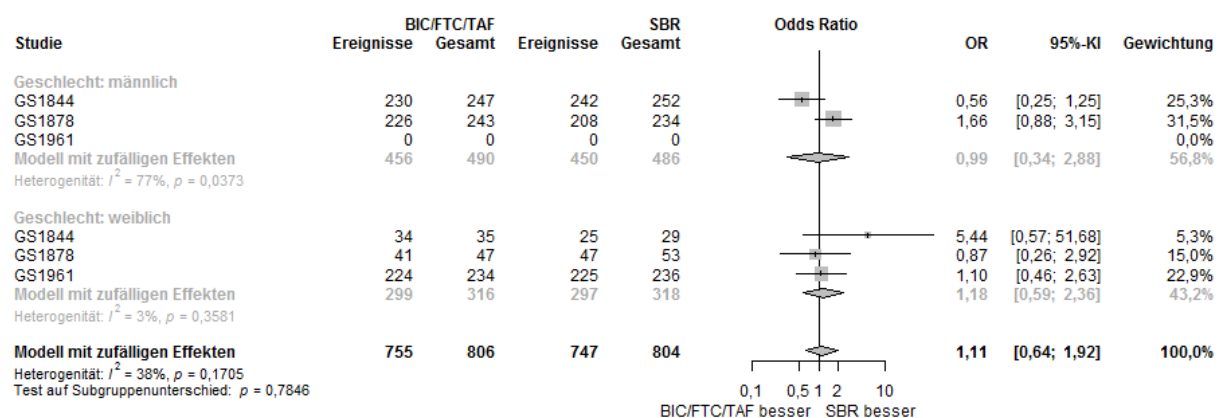


Abbildung 234: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

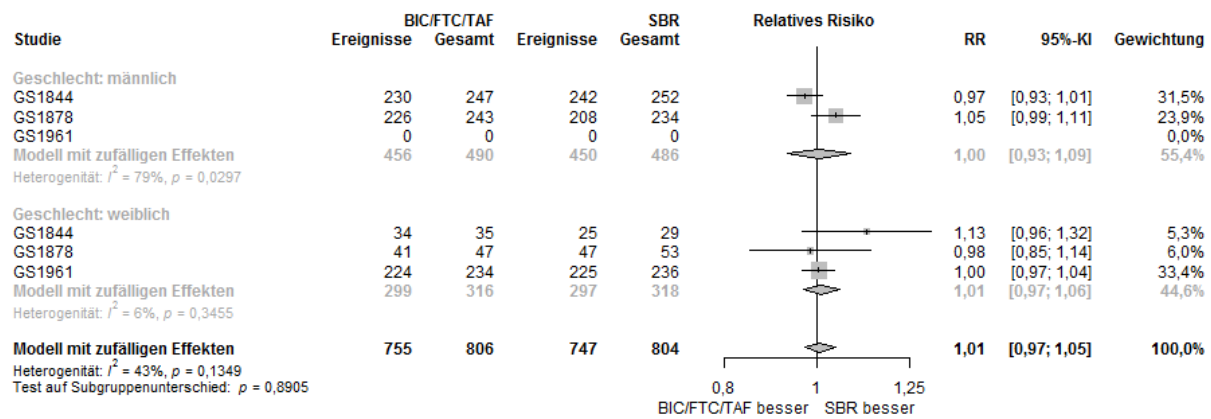


Abbildung 235: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-208: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Kaukasisch					
GS1844	206	191 (92,7)	202	192 (95,0)	0,66 [0,29; 1,51], 0,3291 0,98 [0,93; 1,03], 0,3260
GS1878	188	174 (92,6)	190	172 (90,5)	1,30 [0,63; 2,70], 0,4800 1,02 [0,96; 1,09], 0,4791
GS1961	66	60 (90,9)	67	63 (94,0)	0,63 [0,17; 2,36], 0,4979 0,97 [0,88; 1,07], 0,4964
Nicht-kaukasisch					
GS1844	76	73 (96,1)	76	72 (94,7)	1,35 [0,29; 6,26], 0,6997 1,01 [0,95; 1,09], 0,6989
GS1878	102	93 (91,2)	97	83 (85,6)	1,74 [0,72; 4,24], 0,2202 1,07 [0,96; 1,18], 0,2207
GS1961	168	164 (97,6)	169	162 (95,9)	1,77 [0,51; 6,17], 0,3689 1,02 [0,98; 1,06], 0,3632
p-Wert des Interaktionstest					0,1961
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid					

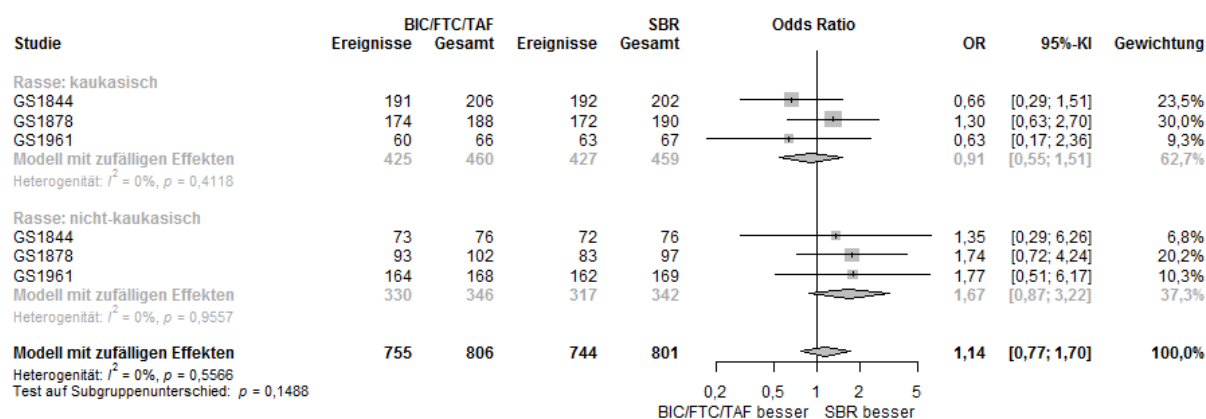


Abbildung 236: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Rasse aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

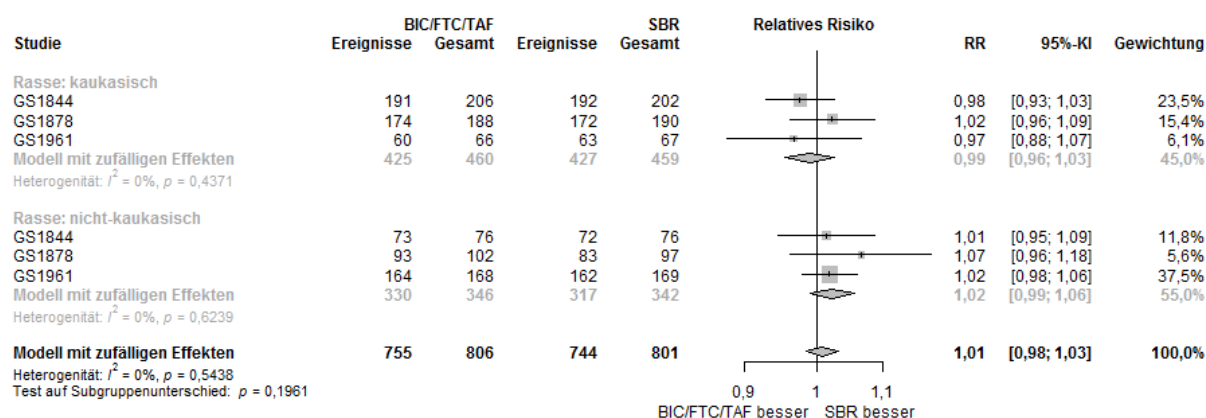


Abbildung 237: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Rasse aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-209: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
USA					
GS1844	203	193 (95,1)	198	189 (95,5)	0,92 [0,37; 2,31], 0,8577 1,00 [0,95; 1,04], 0,8576

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
GS1878	166	153 (92,2)	164	145 (88,4)	1,54 [0,73; 3,24], 0,2520 1,04 [0,97; 1,12], 0,2508
GS1961	36	35 (97,2)	36	32 (88,9)	4,38 [0,46; 41,22], 0,1972 1,09 [0,96; 1,24], 0,1701
Ex-USA					
GS1844	79	71 (89,9)	83	78 (94)	0,57 [0,18; 1,82], 0,3417 0,96 [0,87; 1,05], 0,3411
GS1878	124	114 (91,9)	123	110 (89,4)	1,35 [0,57; 3,20], 0,4994 1,03 [0,95; 1,11], 0,4989
GS1961	198	189 (95,5)	200	193 (96,5)	0,76 [0,28; 2,09], 0,5965 0,99 [0,95; 1,03], 0,5959
p-Wert des Interaktionstest					0,3052
<p>Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid, USA=Vereinigte Staaten von Amerika</p>					

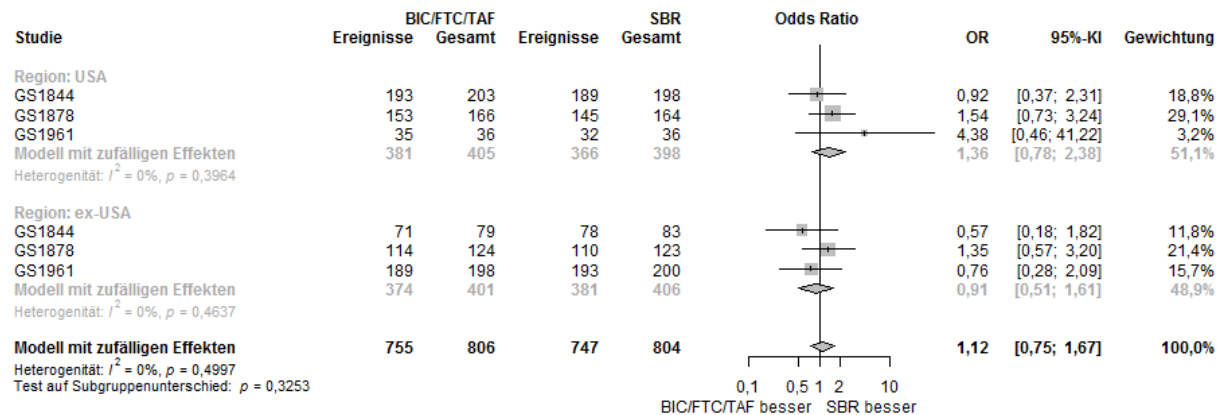


Abbildung 238: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Region aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

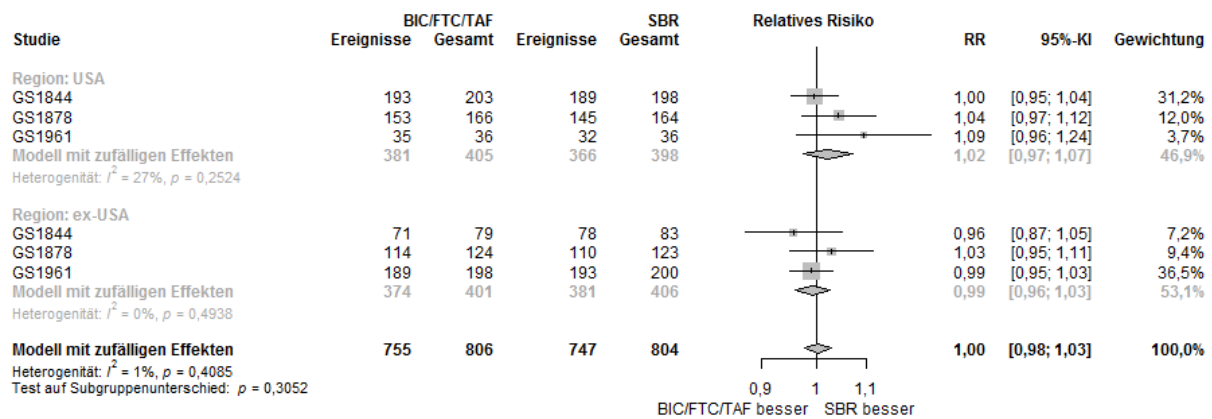


Abbildung 239: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach Region aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-210: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
TDF-enthaltendes Regime					
GS1844	0	0	0	0	n.b.
GS1878	245	226 (92,2)	243	217 (89,3)	1,43 [0,77; 2,65], 0,2629 1,03 [0,98; 1,09], 0,2619
GS1961	110	103 (93,6)	111	108 (97,3)	0,41 [0,10; 1,62], 0,2036 0,96 [0,91; 1,02], 0,1930
Nicht-TDF-enthaltendes Regime					
GS1844	282	264 (93,6)	281	267 (95,0)	0,77 [0,37; 1,58], 0,4740 0,99 [0,95; 1,03], 0,4730
GS1878	45	41 (91,1)	44	38 (86,4)	1,62 [0,42; 6,18], 0,4813 1,05 [0,91; 1,22], 0,4806
GS1961	124	121 (97,6)	125	117 (93,6)	2,76 [0,71; 10,65], 0,1411 1,04 [0,99; 1,10], 0,1275
p-Wert des Interaktionstest					0,7172
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

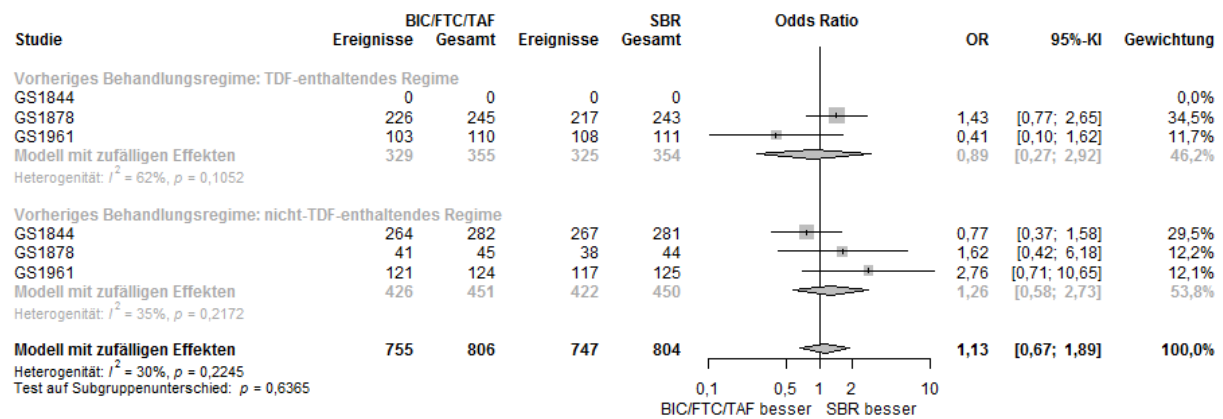


Abbildung 240: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

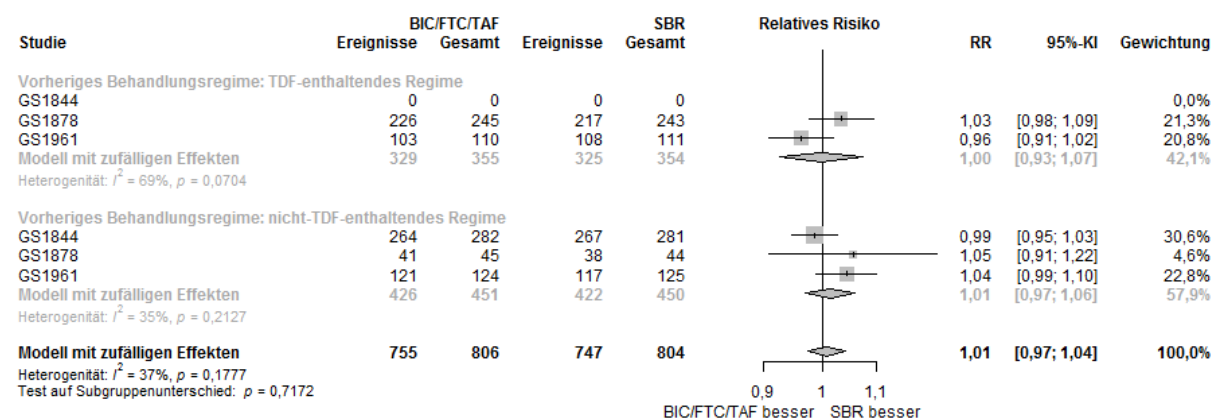


Abbildung 241: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.2 Subgruppenanalysen zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.3 Subgruppenanalysen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36 (Studien GS1844 und GS1878)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.4 Subgruppenanalysen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des PSQI (Studie GS1844)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.5 Subgruppenanalysen zu Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.5.6 Subgruppenanalysen zu SUE

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.7 Subgruppenanalysen zu UE Grad 3-4

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.8 Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund UE

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.5.9 Subgruppenanalysen zu Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.10 Subgruppenanalysen zu Fatigue (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.11 Subgruppenanalysen zu Pyrexie (PT)

Tabelle 4-211: Subgruppenanalyse zu Pyrexie (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
GS1844	247	9 (3,6)	252	4 (1,6)	POR: 2,25 [0,75; 6,75], 0,1498 2,34 [0,71; 7,72], 0,1609 2,30 [0,72; 7,36], 0,1620
GS1878	243	6 (2,5)	234	2 (0,9)	POR: 2,66 [0,66; 10,73], 0,1703 2,94 [0,59; 14,70], 0,1898 2,89 [0,59; 14,17], 0,1910
GS1961	0	0	0	0	n.b. n.b.
Weiblich					
GS1844	35	0	29	0	n.b. n.b.
GS1878	47	0	53	2 (3,8)	POR: 0,15 [0,01; 2,42], 0,1807 0,22 [0,01; 4,63], 0,3278 0,22 [0,01; 4,57], 0,3316
GS1961	234	0	236	2 (0,8)	POR: 0,14 [0,01; 2,18], 0,1586 0,20 [0,01; 4,19], 0,2997 0,20 [0,01; 4,18], 0,3006
p-Wert des Interaktionstest					0,0100
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid					

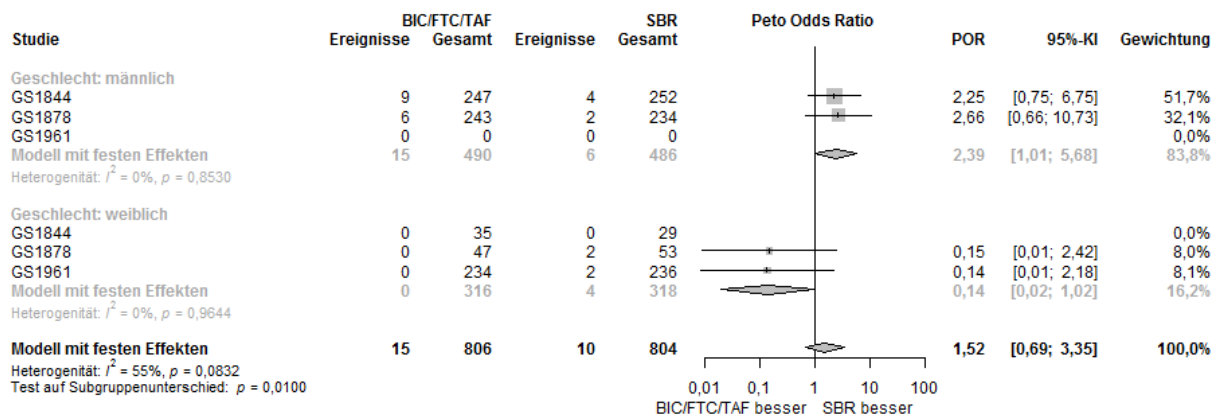


Abbildung 242: Meta-Analyse zu Pyrexie (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

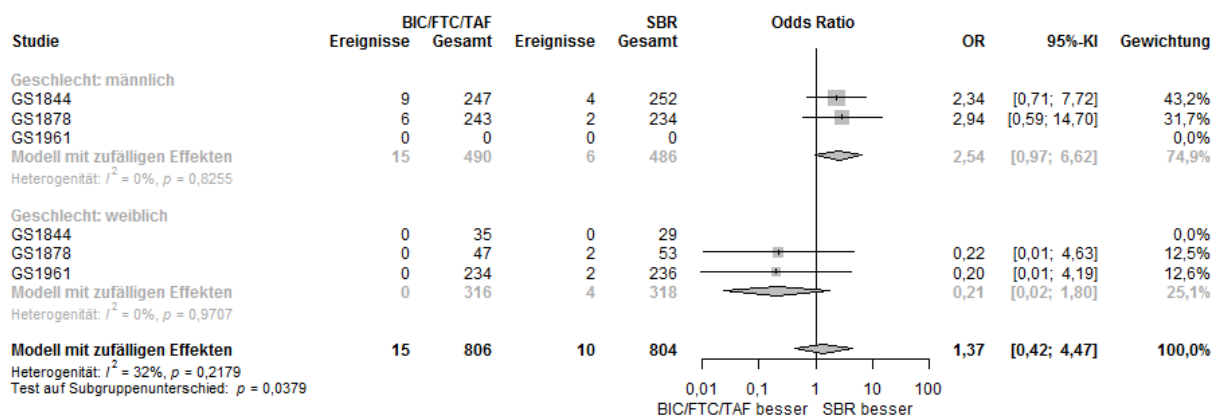


Abbildung 243: Meta-Analyse zu Pyrexie (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

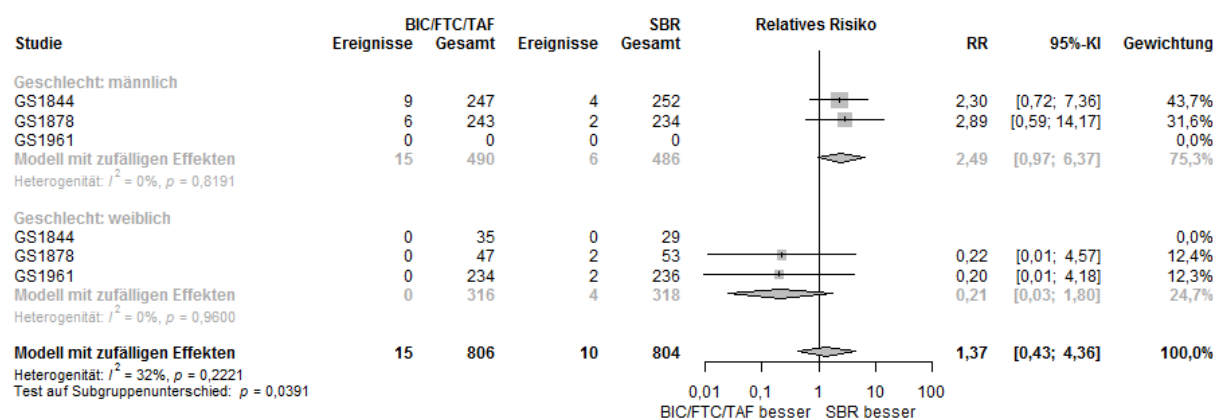


Abbildung 244: Meta-Analyse zu Pyrexie (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.12 Subgruppenanalysen zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.13 Subgruppenanalysen zu Bronchitis (PT)

Tabelle 4-212: Subgruppenanalyse zu Bronchitis (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
GS1844	158	5 (3,2)	177	3 (1,7)	1,90 [0,45; 8,06], 0,3867 1,87 [0,45; 7,69], 0,3872
GS1878	164	7 (4,3)	175	1 (0,6)	7,76 [0,94; 63,76], 0,0566 7,47 [0,93; 60,06], 0,0587
GS1961	191	4 (2,1)	196	2 (1,0)	2,07 [0,38; 11,46], 0,4026 2,05 [0,38; 11,07], 0,4032
≥50 Jahre					
GS1844	124	4 (3,2)	104	8 (7,7)	0,40 [0,12; 1,37], 0,1442 0,42 [0,13; 1,35], 0,1460
GS1878	126	3 (2,4)	112	6 (5,4)	0,43 [0,11; 1,76], 0,2419 0,44 [0,11; 1,74], 0,2433
GS1961	43	4 (9,3)	40	2 (5,0)	1,95 [0,34; 11,27], 0,4563 1,86 [0,36; 9,61], 0,4586

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
p-Wert des Interaktionstest					0,0284
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.					
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid					

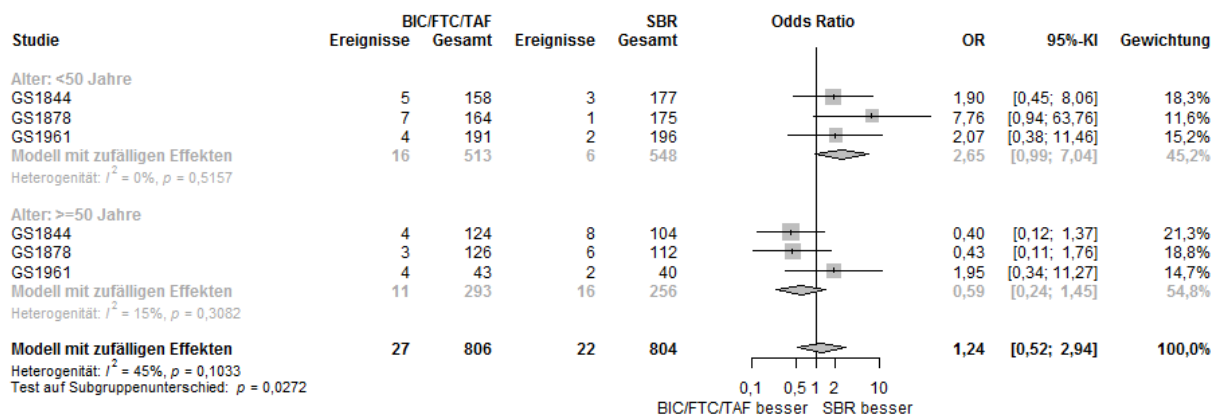


Abbildung 245: Meta-Analyse zu Bronchitis (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

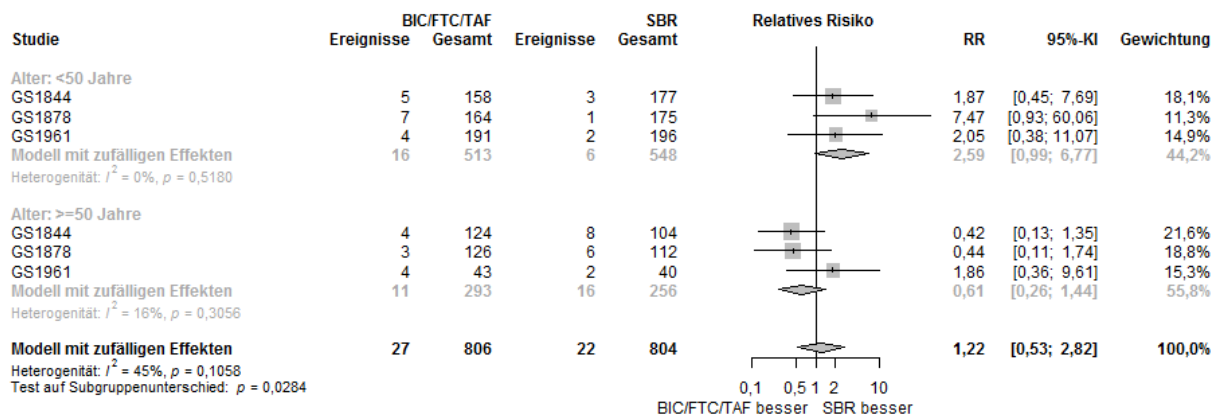


Abbildung 246: Meta-Analyse zu Bronchitis (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.14 Subgruppenanalysen zu Syphilis (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.15 Subgruppenanalysen zu Infektion der oberen Atemwege (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.16 Subgruppenanalysen zu Nasopharyngitis (PT)

Tabelle 4-213: Subgruppenanalyse zu Nasopharyngitis (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
GS1844	158	16 (10,1)	177	15 (8,5)	1,22 [0,58; 2,55], 0,6029 1,19 [0,61; 2,34], 0,6029
GS1878	164	16 (9,8)	175	21 (12)	0,79 [0,40; 1,58], 0,5086 0,81 [0,44; 1,50], 0,5091
GS1961	191	16 (8,4)	196	11 (5,6)	1,54 [0,69; 3,41], 0,2888 1,49 [0,71; 3,13], 0,2896
≥50 Jahre					
GS1844	124	4 (3,2)	104	7 (6,7)	0,46 [0,13; 1,62], 0,2286 0,48 [0,14; 1,59], 0,2298
GS1878	126	5 (4)	112	13 (11,6)	0,31 [0,11; 0,91], 0,0334 0,34 [0,13; 0,93], 0,0353
GS1961	43	2 (4,7)	40	4 (10,0)	0,44 [0,08; 2,54], 0,3580 0,47 [0,09; 2,40], 0,3608
p-Wert des Interaktionstest					0,0147
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofovirafenamid					

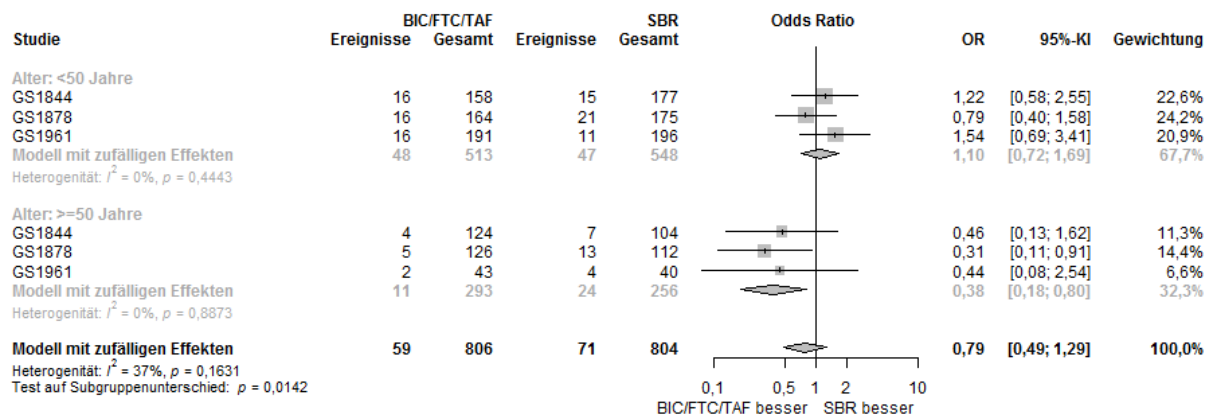


Abbildung 247: Meta-Analyse zu Nasopharyngitis (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

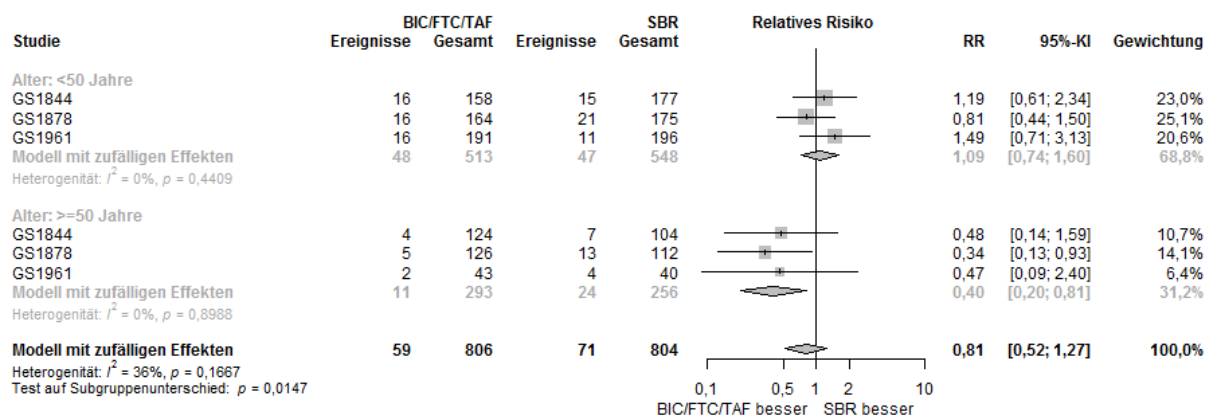


Abbildung 248: Meta-Analyse zu Nasopharyngitis (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-214: Subgruppenanalyse zu Nasopharyngitis (PT), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
GS1844	206	15 (7,3)	202	20 (9,9)	0,71 [0,36; 1,44], 0,3466 0,74 [0,39; 1,40], 0,3472
GS1878	188	14 (7,4)	190	29 (15,3)	0,45 [0,23; 0,88], 0,0189 0,49 [0,27; 0,89], 0,0201
GS1961	66	4 (6,1)	67	3 (4,5)	1,38 [0,30; 6,40], 0,6838 1,35 [0,32; 5,82], 0,6840
Nicht-kaucasisch					
GS1844	76	5 (6,6)	76	2 (2,6)	2,61 [0,49; 13,87], 0,2616 2,50 [0,50; 12,49], 0,2643
GS1878	102	7 (6,9)	97	5 (5,2)	1,36 [0,42; 4,43], 0,6140 1,33 [0,44; 4,05], 0,6144
GS1961	168	14 (8,3)	169	12 (7,1)	1,19 [0,53; 2,65], 0,6718 1,17 [0,56; 2,46], 0,6719
p-Wert des Interaktionstest					0,0405
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC= Bictegravir, FTC= Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall, N= Anzahl der Patienten in der Analyse, n= Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR= Odds Ratio, RR= Relatives Risiko, SBR= Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF= Tenofoviralfenamid					

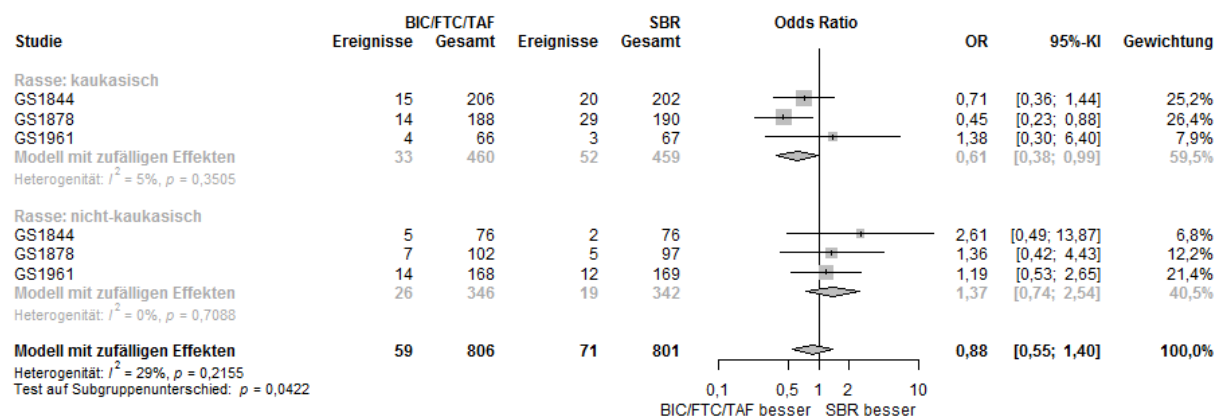


Abbildung 249: Meta-Analyse zu Nasopharyngitis (PT), stratifiziert nach Rasse aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

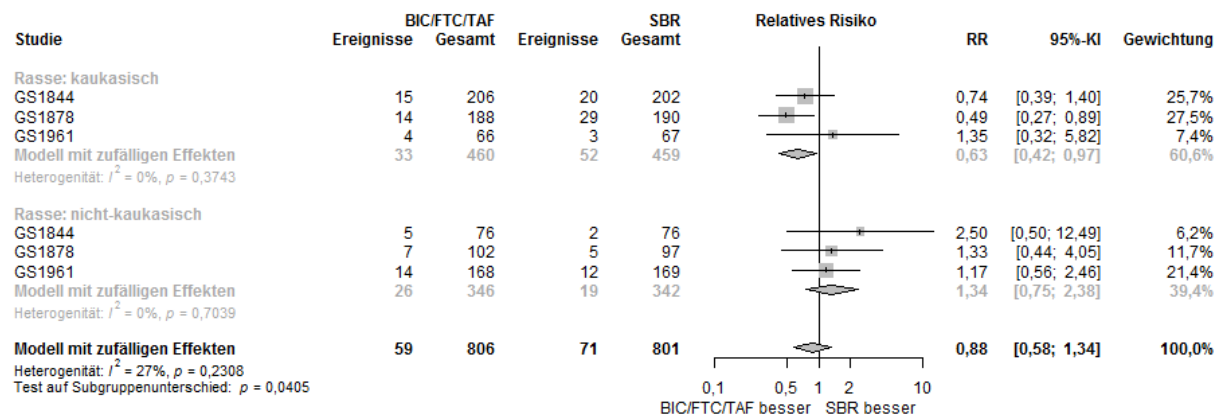


Abbildung 250: Meta-Analyse zu Nasopharyngitis (PT), stratifiziert nach Rasse aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.17 Subgruppenanalysen zu Gonorrhoe (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.18 Subgruppenanalysen zu Sinusitis (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.19 Subgruppenanalysen zu Grippe (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.20 Subgruppenanalysen zu Pharyngitis (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.21 Subgruppenanalysen zu Vulvovaginale Candidose (PT)

Tabelle 4-215: Subgruppenanalyse zu Vulvovaginale Candidose (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<i>TDF-enthaltendes Regime</i>					
GS1844	0	0	0	0	n.b. n.b.
GS1878	245	2 (0,8)	243	0	POR: 7,36 [0,46; 117,99], 0,1586 5,00 [0,24; 104,69], 0,2997 4,96 [0,24; 102,77], 0,3005
GS1961	110	8 (7,3)	111	3 (2,7)	POR: 2,62 [0,78; 8,77], 0,1191 2,82 [0,73; 10,94], 0,1330 2,69 [0,73; 9,88], 0,1357
<i>Nicht-TDF-enthaltendes Regime</i>					
GS1844	282	0	281	1 (0,4)	POR: 0,13 [0,00; 6,80], 0,3165 0,33 [0,01; 8,16], 0,4989 0,33 [0,01; 8,12], 0,4992
GS1878	45	0	44	0	n.b. n.b.
GS1961	124	4 (3,2)	125	6 (4,8)	POR: 0,67 [0,19; 2,35], 0,5278 0,66 [0,18; 2,40], 0,5296 0,67 [0,19; 2,32], 0,5301
p-Wert des Interaktionstest					0,0436
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

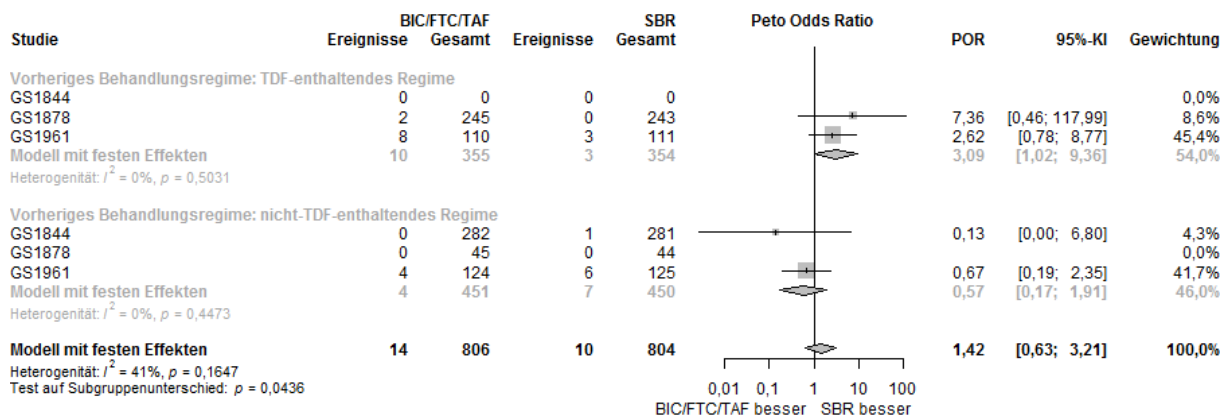


Abbildung 251: Meta-Analyse zu Vulvovaginale Candidose (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

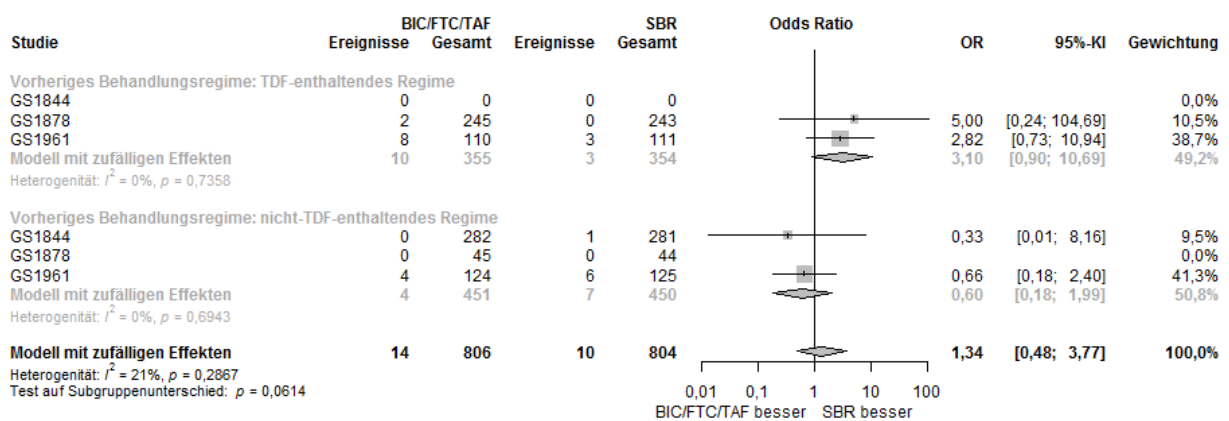


Abbildung 252: Meta-Analyse zu Vulvovaginale Candidose (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

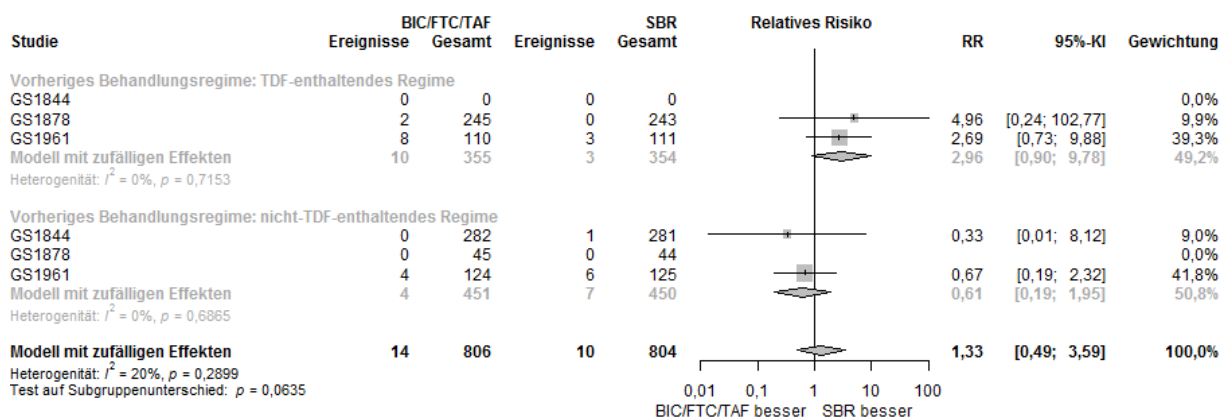


Abbildung 253: Meta-Analyse zu Vulvovaginale Candidose (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.22 Subgruppenanalysen zu Malaria (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.23 Subgruppenanalysen zu Harnwegsinfekt (PT)

Tabelle 4-216: Subgruppenanalyse zu Harnwegsinfekt (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
GS1844	247	1 (0,4)	252	3 (1,2)	POR: 0,37 [0,05; 2,66], 0,3256 0,34 [0,03; 3,27], 0,3482 0,34 [0,04; 3,25], 0,3488
GS1878	243	2 (0,8)	234	2 (0,9)	POR: 0,96 [0,13; 6,88], 0,9698 0,96 [0,13; 6,89], 0,9698 0,96 [0,14; 6,78], 0,9698
GS1961	0	0	0	0	n.b. n.b.

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Weiblich					
GS1844	35	3 (8,6)	29	2 (6,9)	POR: 1,26 [0,20; 7,76], 0,8052 1,27 [0,20; 8,14], 0,8041 1,24 [0,22; 6,94], 0,8044
GS1878	47	6 (12,8)	53	0	POR: 9,40 [1,81; 48,72], 0,0076 16,76 [0,92; 306,07], 0,0572 14,62 [0,85; 252,84], 0,0651
GS1961	234	16 (6,8)	236	4 (1,7)	POR: 3,52 [1,44; 8,62], 0,0058 4,26 [1,40; 12,93], 0,0106 4,03 [1,37; 11,89], 0,0114
p-Wert des Interaktionstest					0,0244
<p>Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid</p>					

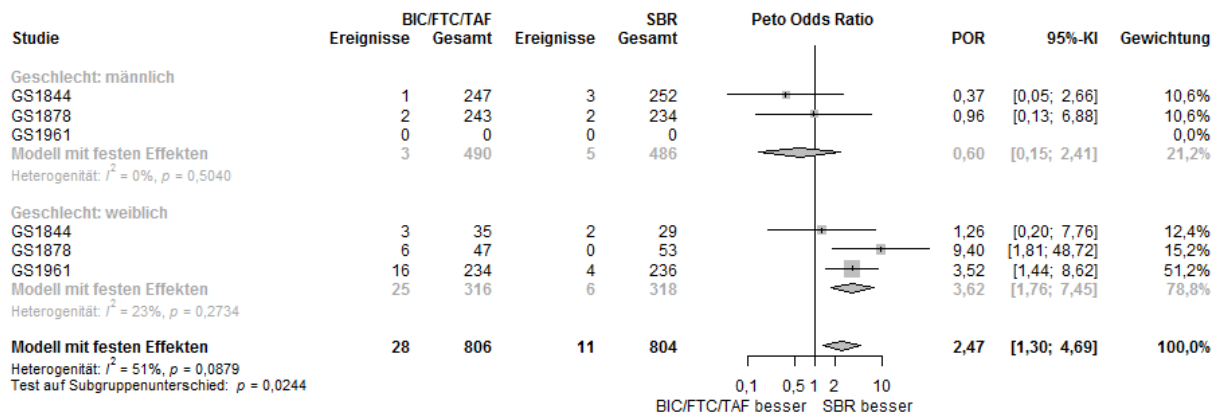


Abbildung 254: Meta-Analyse zu Harnwegsinfekt (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

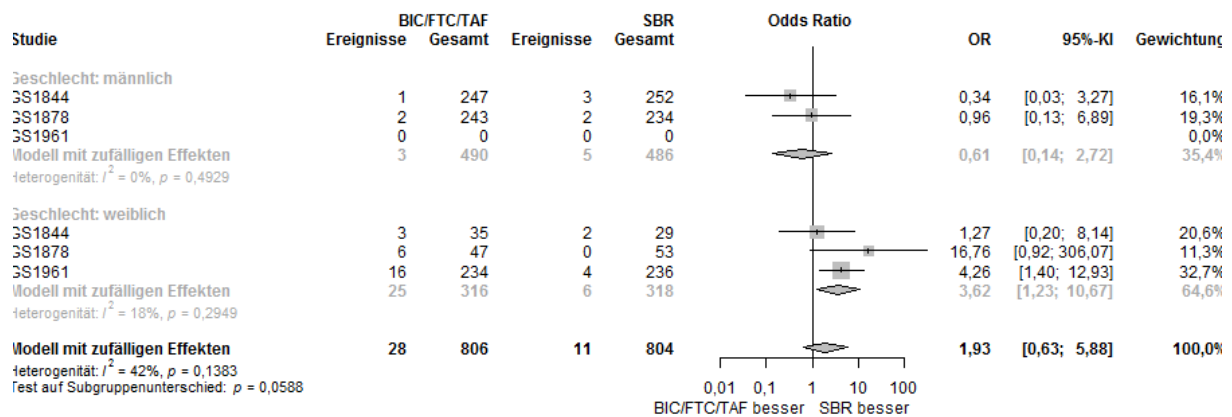


Abbildung 255: Meta-Analyse zu Harnwegsinfekt (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

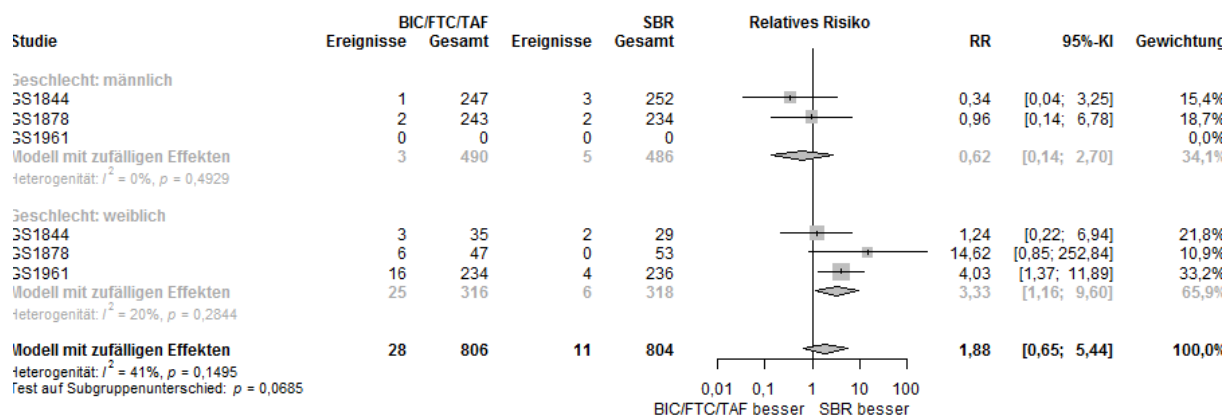


Abbildung 256: Meta-Analyse zu Harnwegsinfekt (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-217: Subgruppenanalyse zu Harnwegsinfekt (PT), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
USA					
GS1844	203	3 (1,5)	198	5 (2,5)	POR: 0,59 [0,14; 2,37], 0,4538 0,58 [0,14; 2,46], 0,4586 0,59 [0,14; 2,42], 0,4589
GS1878	166	5 (3,0)	164	1 (0,6)	POR: 3,83 [0,76; 19,19], 0,1030 5,06 [0,58; 43,81], 0,1408 4,94 [0,58; 41,82], 0,1428
GS1961	36	1 (2,8)	36	2 (5,6)	POR: 0,50 [0,05; 5,00], 0,5581 0,49 [0,04; 5,61], 0,5629 0,50 [0,05; 5,27], 0,5641
Ex-USA					
GS1844	79	1 (1,3)	83	0	POR: 7,77 [0,15; 392,19], 0,3054 3,19 [0,13; 79,50], 0,4794 3,15 [0,13; 76,20], 0,4803
GS1878	124	3 (2,4)	123	1 (0,8)	POR: 2,73 [0,38; 19,61], 0,3183 3,02 [0,31; 29,49], 0,3407 2,98 [0,31; 28,22], 0,3420
GS1961	198	15 (7,6)	200	2 (1,0)	POR: 4,97 [1,88; 13,13], 0,0012 8,11 [1,83; 35,97], 0,0059 7,58 [1,76; 32,69], 0,0066
p-Wert des Interaktionstest					0,0311
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid, USA=Vereinigte Staaten von Amerika					

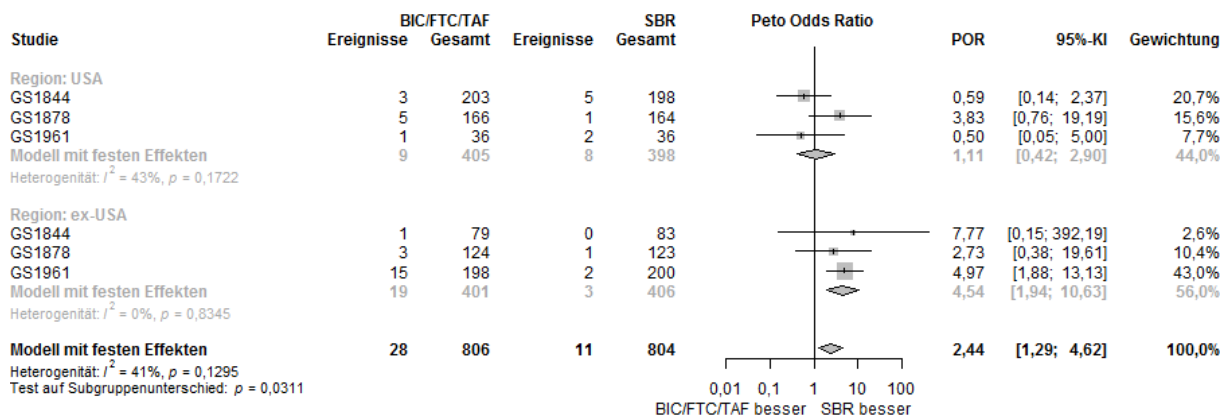


Abbildung 257: Meta-Analyse zu Harnwegsinfekt (PT), stratifiziert nach Region aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

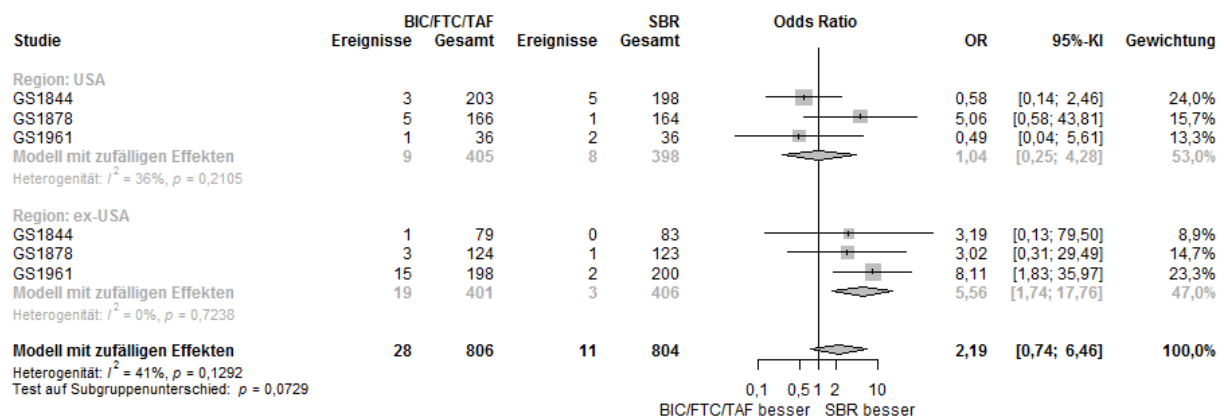


Abbildung 258: Meta-Analyse zu Harnwegsinfekt (PT), stratifiziert nach Region aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

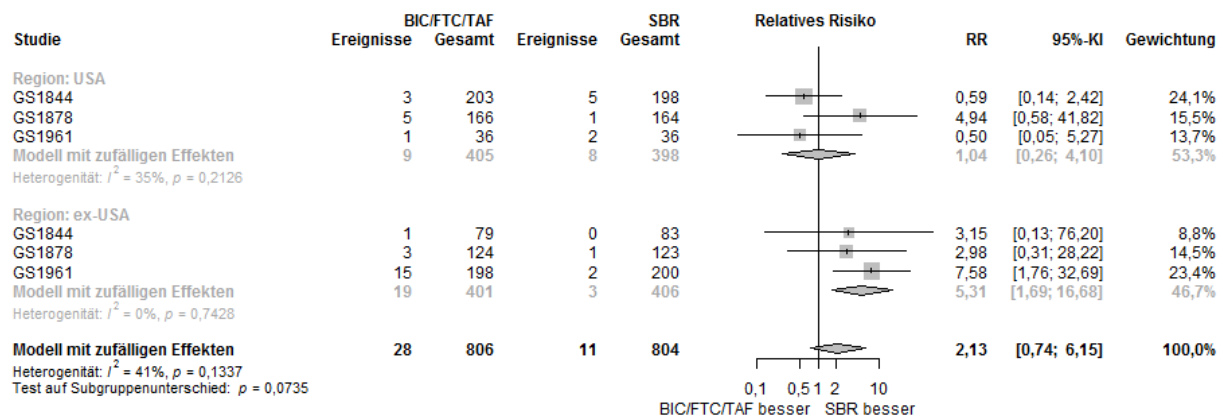


Abbildung 259: Meta-Analyse zu Harnwegsinfekt (PT), stratifiziert nach Region aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.24 Subgruppenanalysen zu Virusinfektion der Atemwege (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.25 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.26 Subgruppenanalysen zu Kopfschmerz (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.27 Subgruppenanalysen zu Schwindel (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.28 Subgruppenanalysen zu Parästhesie (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.29 Subgruppenanalysen zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.30 Subgruppenanalysen zu Schlaflosigkeit (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.31 Subgruppenanalysen zu Angst (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.32 Subgruppenanalysen zu Depression (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

**4.3.1.3.2.5.33 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums
und Mediastinums (SOC)**

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.34 Subgruppenanalysen zu Husten (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.35 Subgruppenanalysen zu Oropharyngeale Schmerzen (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.36 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Tabelle 4-218: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
GS1844	158	21 (13,3)	177	30 (16,9)	0,75 [0,41; 1,37], 0,3532 0,78 [0,47; 1,31], 0,3546
GS1878	164	22 (13,4)	175	14 (8,0)	1,78 [0,88; 3,61], 0,1094 1,68 [0,89; 3,17], 0,1108
GS1961	191	13 (6,8)	196	17 (8,7)	0,77 [0,36; 1,63], 0,4932 0,78 [0,39; 1,57], 0,4936
≥50 Jahre					
GS1844	124	23 (18,5)	104	12 (11,5)	1,75 [0,82; 3,71], 0,1469 1,61 [0,84; 3,07], 0,1507
GS1878	126	18 (14,3)	112	4 (3,6)	4,50 [1,47; 13,73], 0,0082 4,00 [1,40; 11,47], 0,0099
GS1961	43	6 (14,0)	40	2 (5,0)	3,08 [0,58; 16,25], 0,1848 2,79 [0,60; 13,03], 0,1919
p-Wert des Interaktionstest					0,0403
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid					

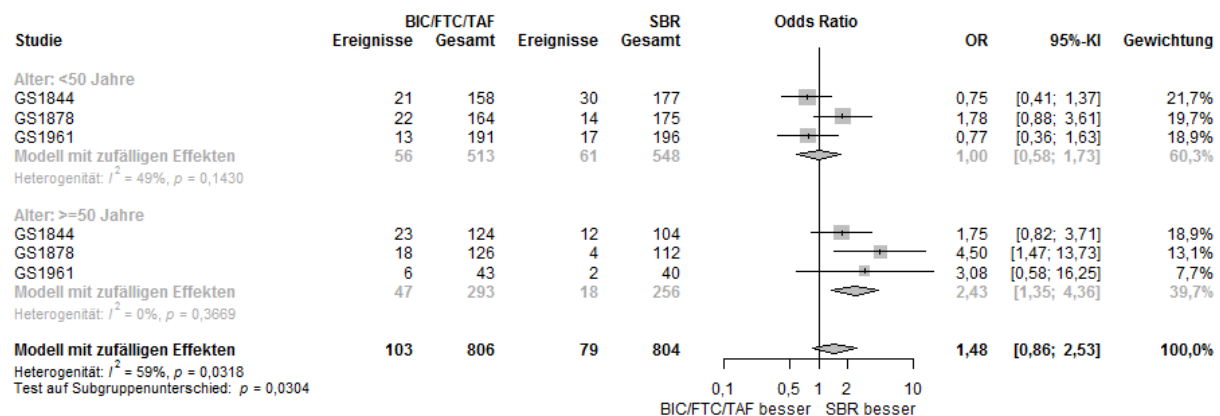


Abbildung 260: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

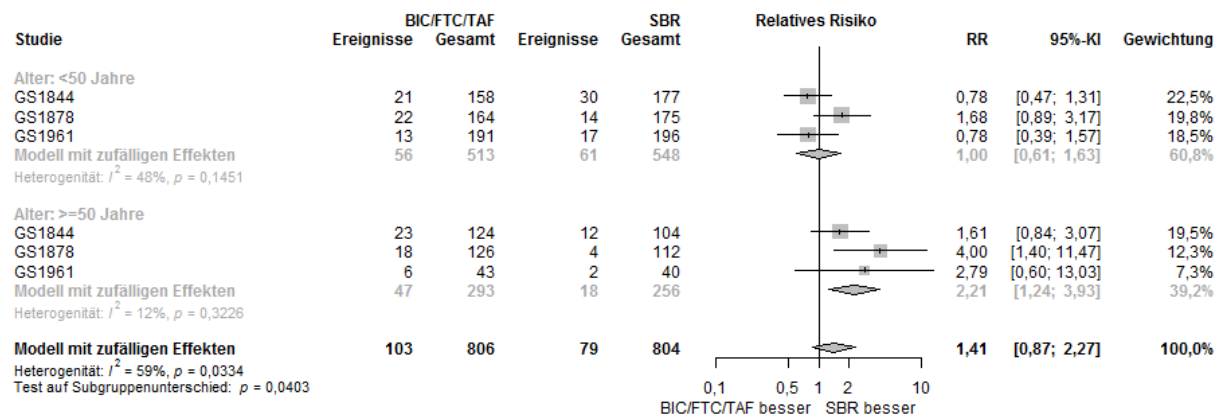


Abbildung 261: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.37 Subgruppenanalysen zu Hautausschlag (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.38 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.39 Subgruppenanalysen zu Diarrhoe (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.40 Subgruppenanalysen zu Übelkeit (PT)

Tabelle 4-219: Subgruppenanalyse zu Übelkeit (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
TDF-enhaltendes Regime					
GS1844	0	0	0	0	n.b. n.b.
GS1878	245	10 (4,1)	243	5 (2,1)	POR: 1,97 [0,71; 5,50], 0,1957 2,03 [0,68; 6,02], 0,2038 1,98 [0,69; 5,72], 0,2048
GS1961	110	3 (2,7)	111	0	POR: 7,60 [0,78; 73,78], 0,0805 7,26 [0,37; 142,23], 0,1915 7,06 [0,37; 135,15], 0,1942
Nicht-TDF-enhaltendes Regime					
GS1844	282	4 (1,4)	281	12 (4,3)	POR: 0,36 [0,13; 0,96], 0,0419 0,32 [0,10; 1,01], 0,0525 0,33 [0,11; 1,02], 0,0536
GS1878	45	1 (2,2)	44	0	POR: 7,23 [0,14; 364,29], 0,3227 3,00 [0,12; 75,65], 0,5047 2,93 [0,12; 70,16], 0,5062
GS1961	124	2 (1,6)	125	1 (0,8)	POR: 1,97 [0,20; 19,16], 0,5574 2,03 [0,18; 22,71], 0,5645 2,02 [0,19; 21,95], 0,5649
p-Wert des Interaktionstest					0,0206
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

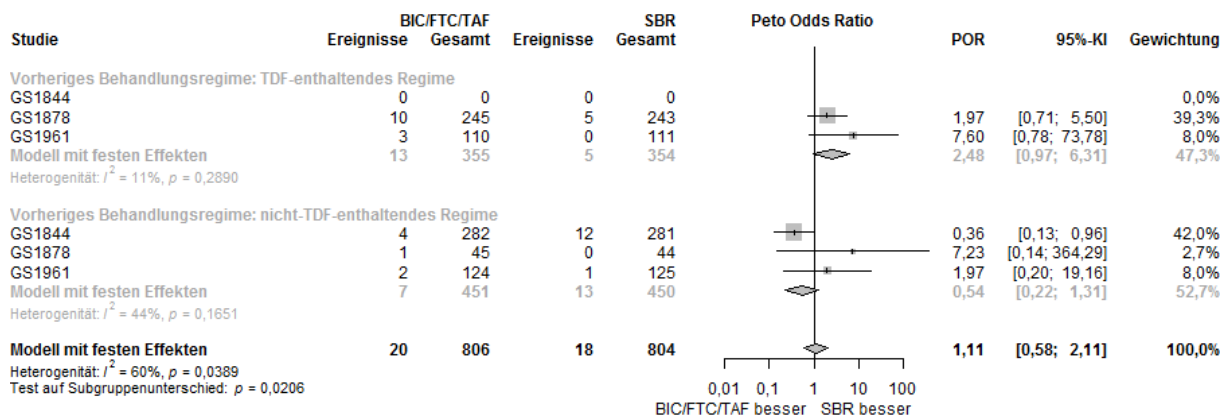


Abbildung 262: Meta-Analyse zu Übelkeit (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

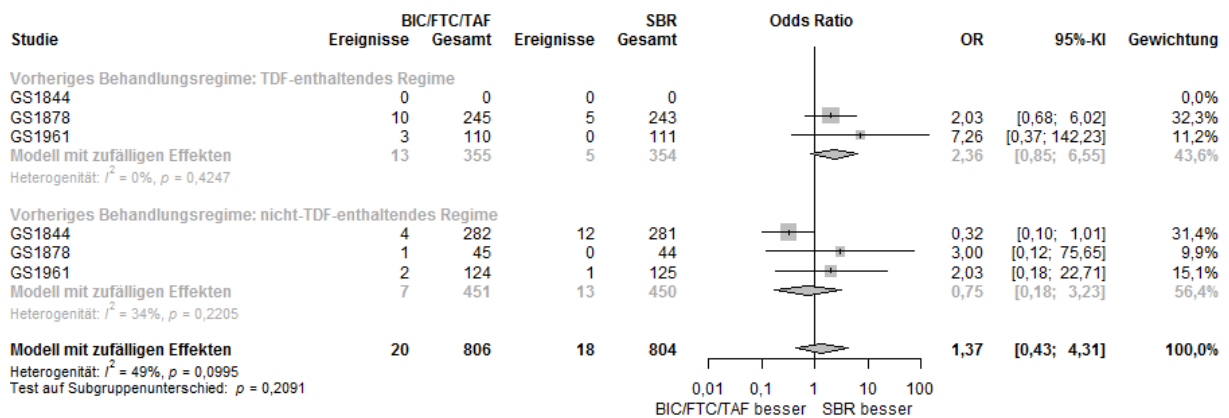


Abbildung 263: Meta-Analyse zu Übelkeit (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

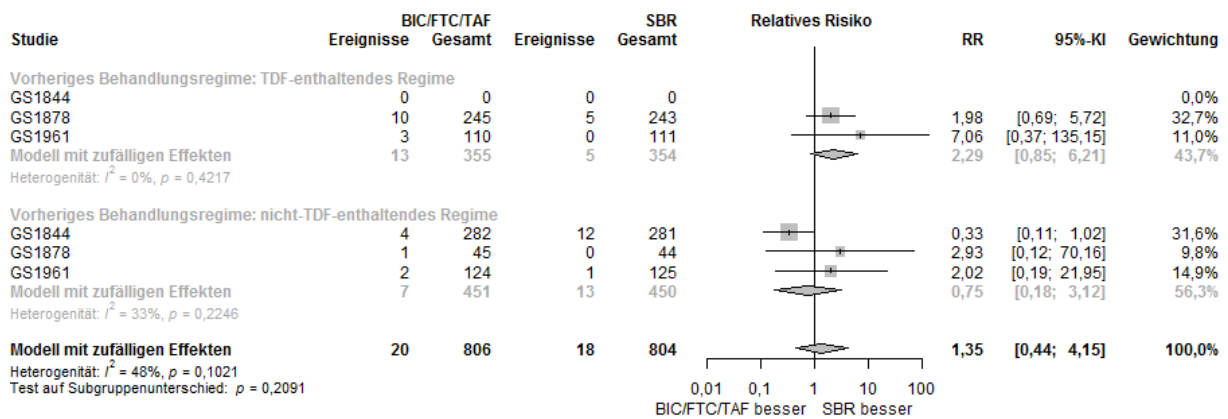


Abbildung 264: Meta-Analyse zu Übelkeit (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.41 Subgruppenanalysen zu Flatulenz (PT)

Tabelle 4-220: Subgruppenanalyse zu Flatulenz (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844, GS1878 und GS1961, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
TDF-enthaltendes Regime					
GS1844	0	0	0	0	n.b. n.b. POR: 3,64 [1,10; 12,00], 0,0341
GS1878	245	9 (3,7)	243	2 (0,8)	4,60 [0,98; 21,49], 0,0527 4,46 [0,97; 20,45], 0,0540
GS1961	110	0	111	0	n.b. n.b.
Nicht-TDF-enthaltendes Regime					
GS1844	282	3 (1,1)	281	7 (2,5)	POR: 0,44 [0,13; 1,54], 0,2003 0,42 [0,11; 1,64], 0,2133 0,43 [0,11; 1,63], 0,2141
GS1878	45	1 (2,2)	44	0	POR: 7,23 [0,14; 364,29], 0,3227 3,00 [0,12; 75,65], 0,5047 2,93 [0,12; 70,16], 0,5062

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
GS1961	124	1 (0,8)	125	1 (0,8)	POR: 1,01 [0,06; 16,21], 0,9955 1,01 [0,06; 16,30], 0,9955 1,01 [0,06; 15,94], 0,9955
p-Wert des Interaktionstest					0,0330
<p>Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.</p> <p>BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil</p>					

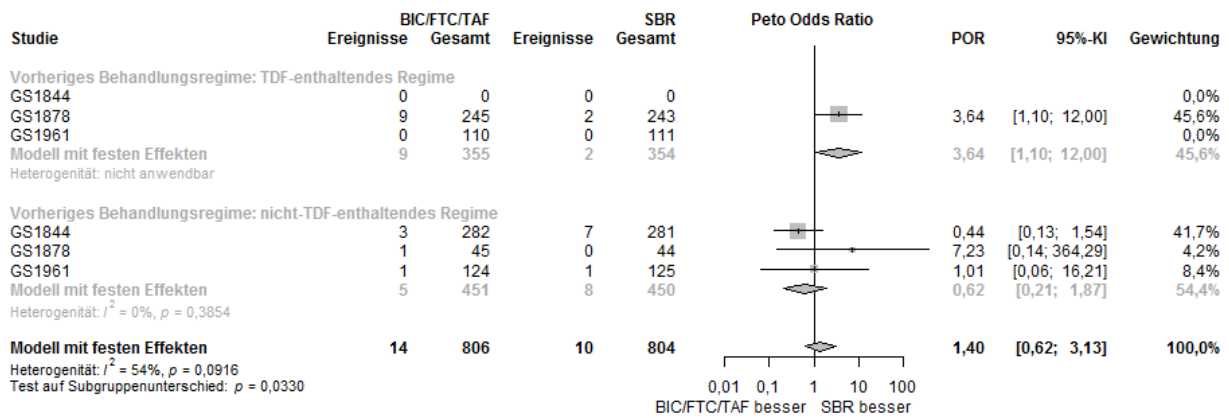


Abbildung 265: Meta-Analyse zu Flatulenz (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

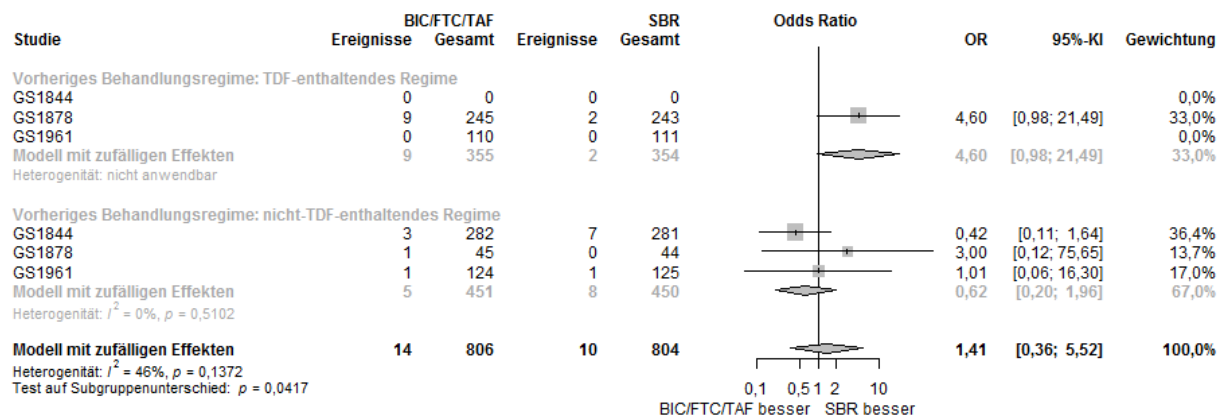


Abbildung 266: Meta-Analyse zu Flatulenz (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

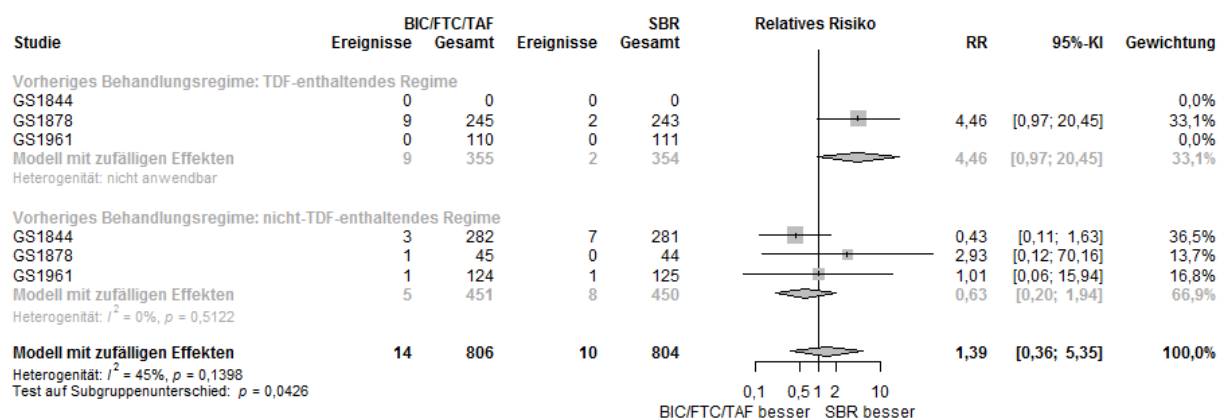


Abbildung 267: Meta-Analyse zu Flatulenz (PT), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.42 Subgruppenanalysen zu Obstipation (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.43 Subgruppenanalysen zu Dyspepsie (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.44 Subgruppenanalysen zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.45 Subgruppenanalysen zu Arthralgie (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.46 Subgruppenanalysen zu Rückenschmerzen (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.47 Subgruppenanalysen zu Schmerzen in den Extremitäten (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.48 Subgruppenanalysen zu Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.49 Subgruppenanalysen zu Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.50 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse anhand des HIV-SI (Studien GS1844 und GS1878)

Tabelle 4-221: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
TDF-enthaltendes Regime					
GS1844	0	0	0	0	n.b. n.b.
GS1878	85	27 (31,8)	72	31 (43,1)	0,62 [0,32; 1,18], 0,1453 0,74 [0,49; 1,11], 0,1454
Nicht-TDF-enthaltendes Regime					
GS1844	102	42 (41,2)	93	28 (30,1)	1,62 [0,90; 2,94], 0,1086 1,37 [0,93; 2,01], 0,1127
GS1878	14	6 (42,9)	20	7 (35,0)	1,39 [0,34; 5,66], 0,6431 1,22 [0,52; 2,86], 0,6405
p-Wert des Interaktionstest					0,0311
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

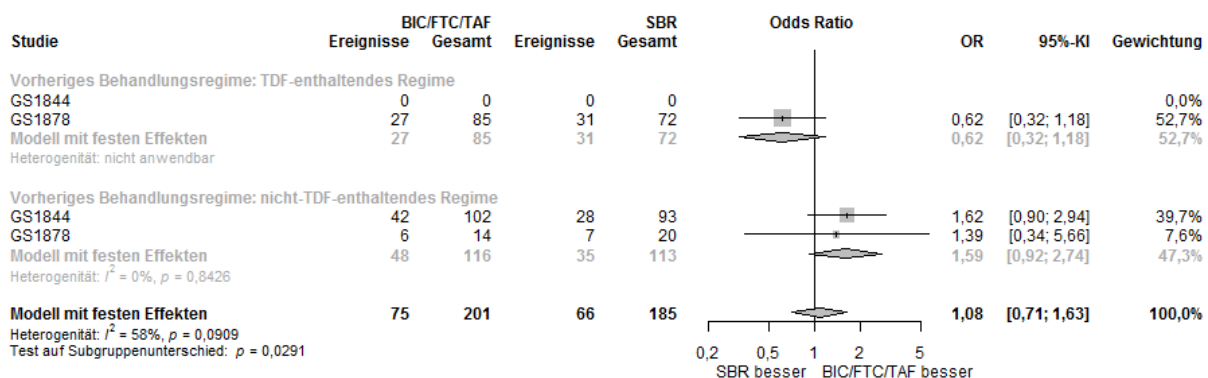


Abbildung 268: Meta-Analyse zu Verbesserung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

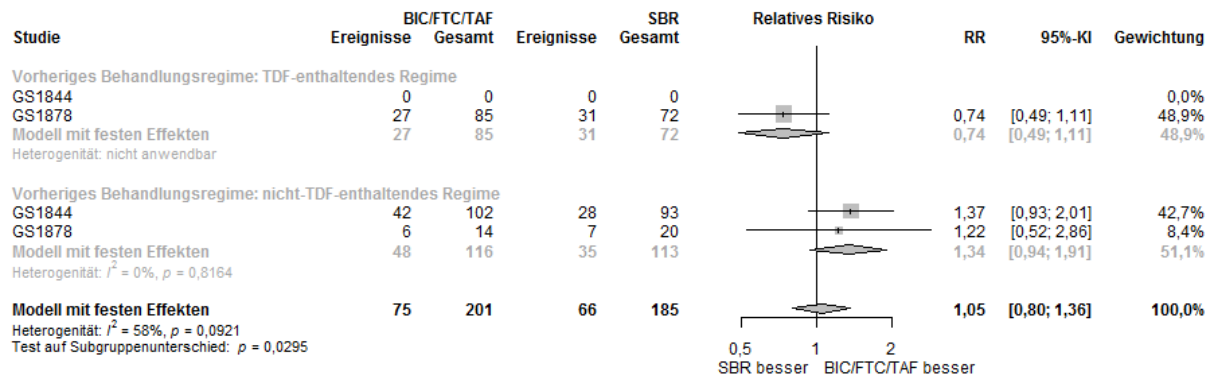


Abbildung 269: Meta-Analyse zu Verbesserung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-222: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
TDF-enthaltendes Regime					
GS1844	0	0	0	0	n.b. n.b.
GS1878	35	20 (57,1)	26	19 (73,1)	0,49 [0,16; 1,47], 0,2033 0,78 [0,54; 1,13], 0,1924
Nicht-TDF-enthaltendes Regime					
GS1844	37	25 (67,6)	25	12 (48,0)	2,26 [0,79; 6,41], 0,1264 1,41 [0,88; 2,24], 0,1496
GS1878	3	3 (100)	6	3 (50,0)	7,00 [0,25; 192,26], 0,2496 1,75 [0,76; 4,01], 0,1854
p-Wert des Interaktionstest					0,0223
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

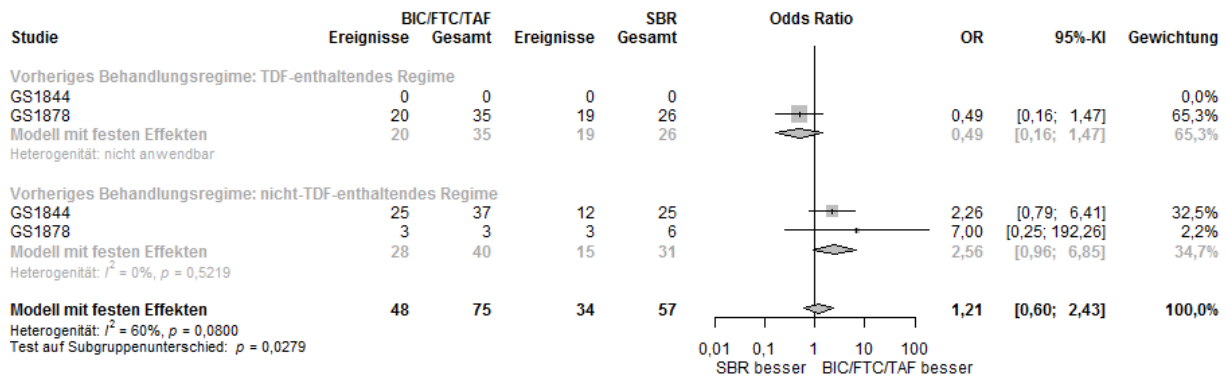


Abbildung 270: Meta-Analyse zu Verbesserung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

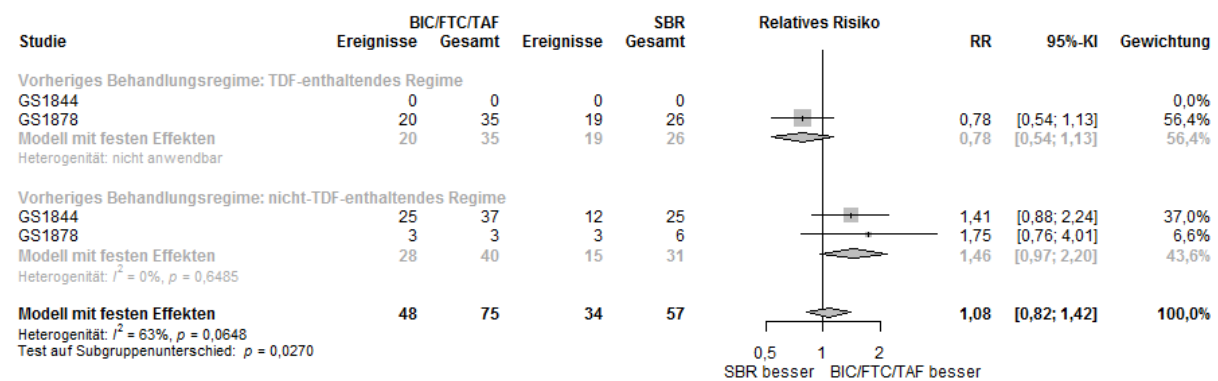


Abbildung 271: Meta-Analyse zu Verbesserung Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-223: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
TDF-enthaltendes Regime					
GS1844	0	0	0	0	n.b. n.b.
GS1878	42	18 (42,9)	30	19 (63,3)	0,43 [0,17; 1,14], 0,0891 0,68 [0,43; 1,05], 0,0839
Nicht-TDF-enthaltendes Regime					
GS1844	40	25 (62,5)	29	11 (37,9)	2,73 [1,02; 7,31], 0,0461 1,65 [0,98; 2,78], 0,0617
GS1878	5	3 (60,0)	7	4 (57,1)	1,12 [0,11; 11,60], 0,9212 1,05 [0,40; 2,75], 0,9207
p-Wert des Interaktionstest					0,0157
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

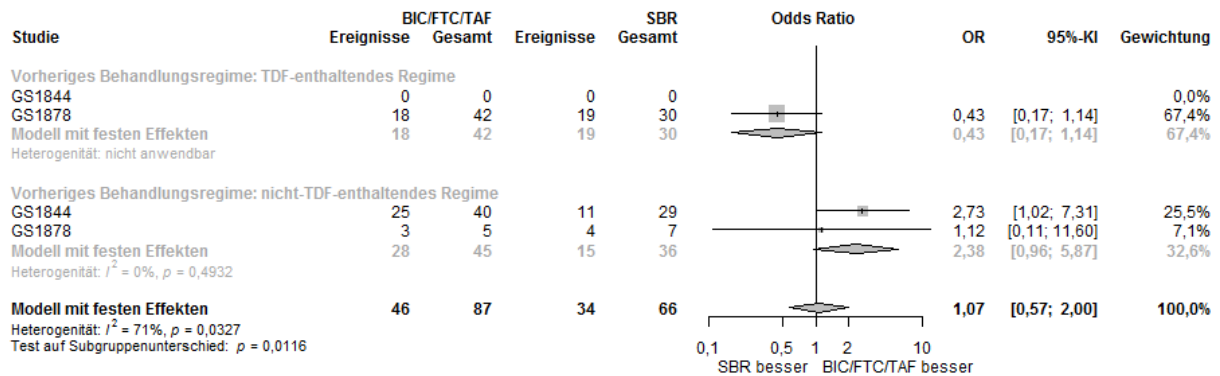


Abbildung 272: Meta-Analyse zu Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

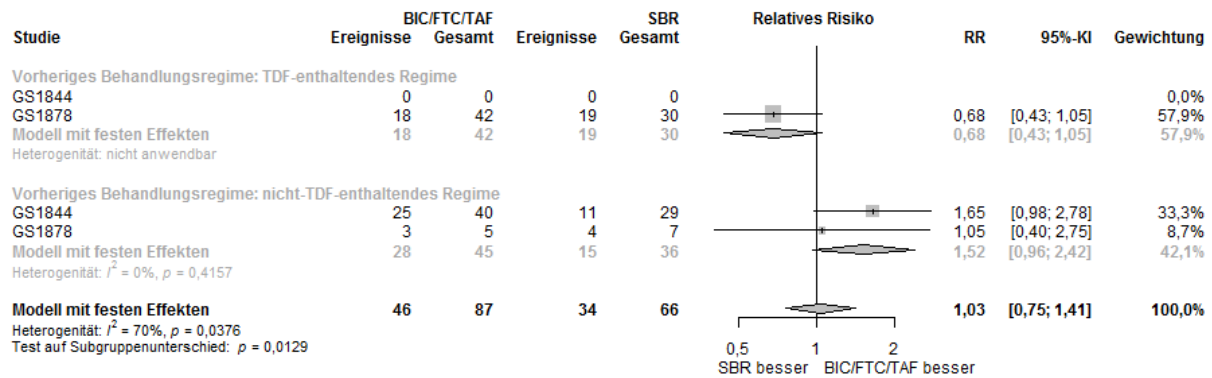


Abbildung 273: Meta-Analyse zu Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-224: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
GS1844	28	9 (32,1)	30	15 (50,0)	0,47 [0,16; 1,38], 0,1704 0,64 [0,34; 1,23], 0,1803
GS1878	28	13 (46,4)	26	14 (53,8)	0,74 [0,25; 2,17], 0,5863 0,86 [0,51; 1,47], 0,5863
≥50 Jahre					
GS1844	36	19 (52,8)	35	10 (28,6)	2,79 [1,05; 7,47], 0,0405 1,85 [1,01; 3,39], 0,0480
GS1878	41	18 (43,9)	27	9 (33,3)	1,57 [0,57; 4,30], 0,3848 1,32 [0,70; 2,49], 0,3959
p-Wert des Interaktionstest					0,0192
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid					

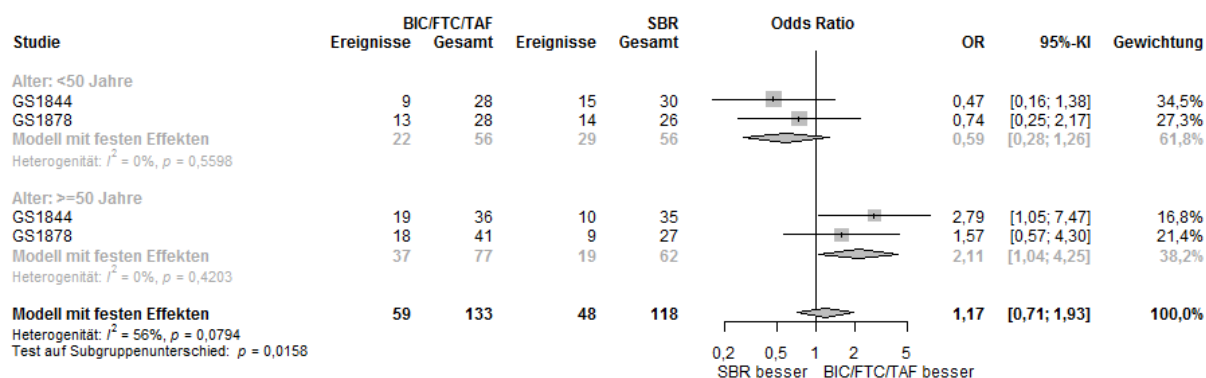


Abbildung 274: Meta-Analyse zu Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

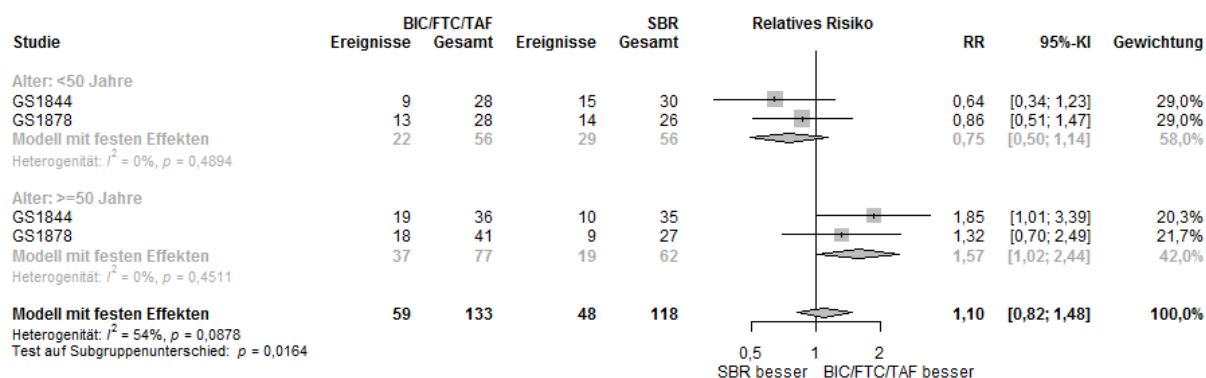


Abbildung 275: Meta-Analyse zu Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI), stratifiziert nach Alter aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-225: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
GS1844	41	20 (48,8)	46	16 (34,8)	1,79 [0,75; 4,23], 0,1874 1,40 [0,85; 2,32], 0,1892
GS1878	39	21 (53,8)	32	12 (37,5)	1,94 [0,75; 5,04], 0,1715 1,44 [0,84; 2,45], 0,1837
Nicht-kaukasisch					
GS1844	23	8 (34,8)	18	9 (50,0)	0,53 [0,15; 1,88], 0,3285 0,70 [0,34; 1,44], 0,3270
GS1878	30	10 (33,3)	21	11 (52,4)	0,45 [0,14; 1,43], 0,1769 0,64 [0,33; 1,22], 0,1729
p-Wert des Interaktionstest					0,0140
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid					

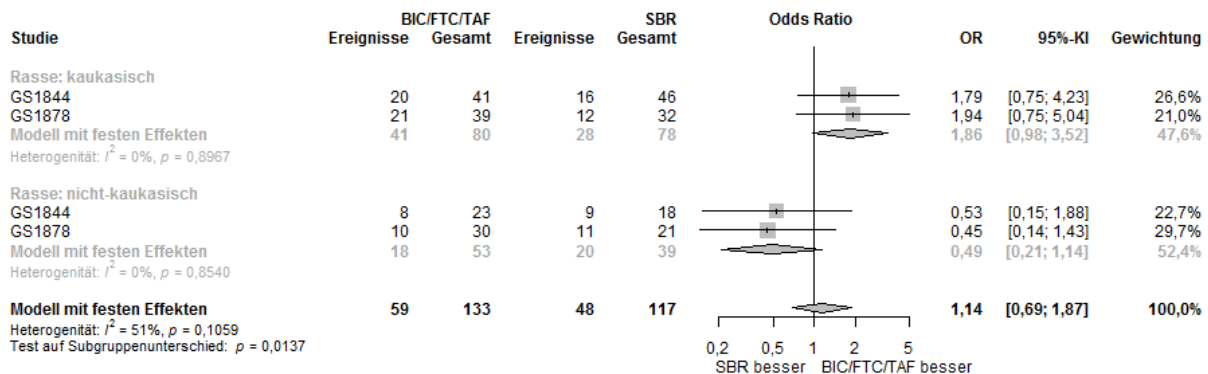


Abbildung 276: Meta-Analyse zu Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

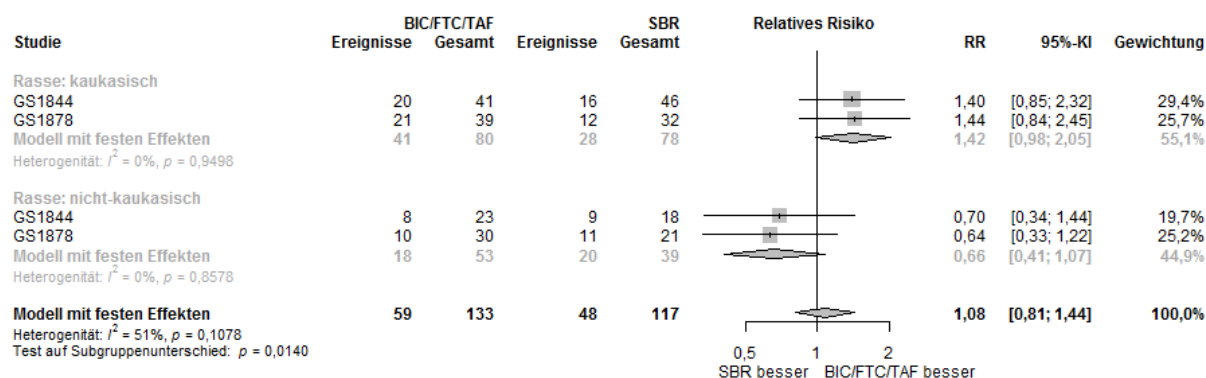


Abbildung 277: Meta-Analyse zu Verbesserung Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-226: Subgruppenanalyse zu Verbesserung Gedächtnisprobleme (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
TDF-enthaltendes Regime					
GS1844	0	0	0	0	n.b. n.b.
GS1878	55	14 (25,5)	42	23 (54,8)	0,28 [0,12; 0,67], 0,0039 0,46 [0,27; 0,79], 0,0046
Nicht-TDF-enthaltendes Regime					
GS1844	59	25 (42,4)	58	21 (36,2)	1,30 [0,62; 2,73], 0,4951 1,17 [0,74; 1,84], 0,4963
GS1878	10	4 (40,0)	11	2 (18,2)	3,00 [0,41; 21,88], 0,2785 2,20 [0,51; 9,53], 0,2917
p-Wert des Interaktionstest					0,0050
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

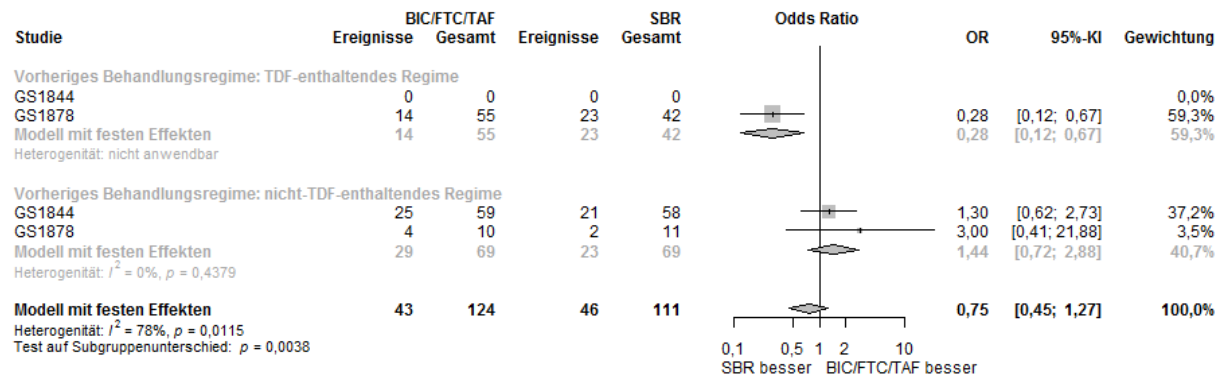


Abbildung 278: Meta-Analyse zu Verbesserung Gedächtnisprobleme (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

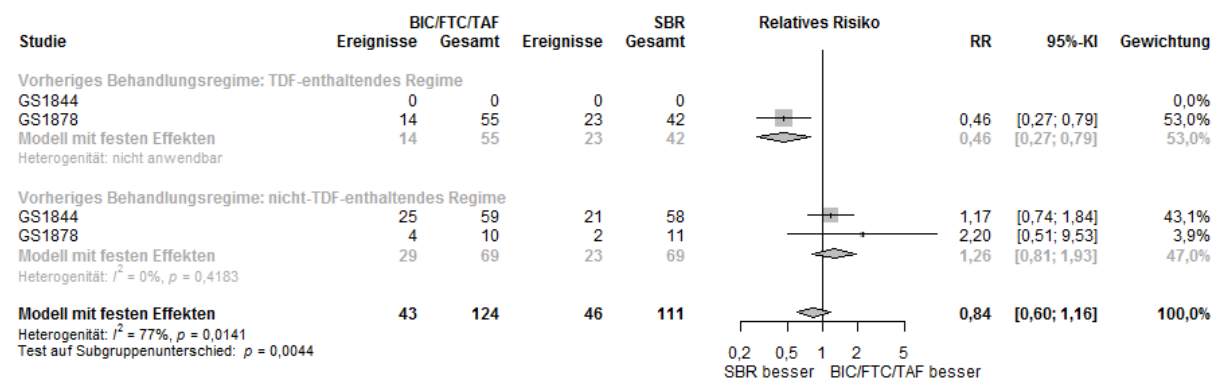


Abbildung 279: Meta-Analyse zu Verbesserung Gedächtnisprobleme (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-227: Subgruppenanalyse zu Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
TDF-enthaltendes Regime					
GS1844	0	0	0	0	n.b. n.b.
GS1878	149	31 (20,8)	155	23 (14,8)	1,51 [0,83; 2,73], 0,1753 1,40 [0,86; 2,29], 0,1767
Nicht-TDF-enthaltendes Regime					
GS1844	165	28 (17,0)	173	47 (27,2)	0,55 [0,32; 0,93], 0,0252 0,62 [0,41; 0,95], 0,0268
GS1878	28	6 (21,4)	22	5 (22,7)	0,93 [0,24; 3,56], 0,9124 0,94 [0,33; 2,69], 0,9123
p-Wert des Interaktionstest					0,0182
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

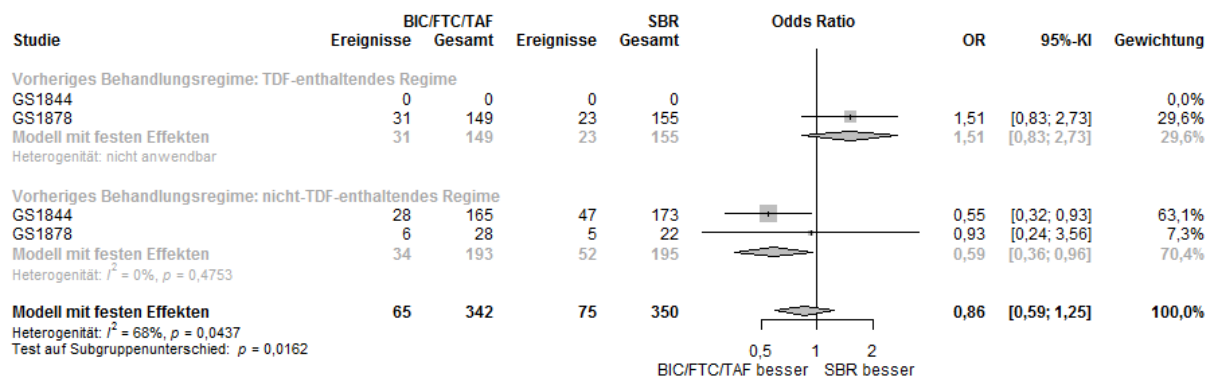


Abbildung 280: Meta-Analyse zu Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

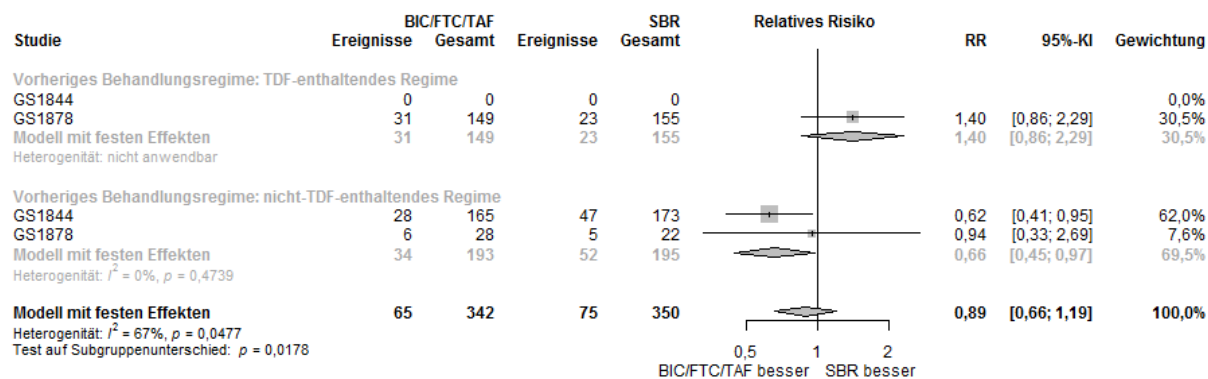


Abbildung 281: Meta-Analyse zu Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI), stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-228: Subgruppenanalyse zu Verschlechterung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien GS1844 und GS1878, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	BIC/FTC/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
GS1844	162	4 (2,5)	176	9 (5,1)	0,47 [0,14; 1,56], 0,2163 0,48 [0,15; 1,54], 0,2180
GS1878	157	3 (1,9)	149	4 (2,7)	0,71 [0,16; 3,21], 0,6524 0,71 [0,16; 3,13], 0,6526
Nicht-kaukasisch					
GS1844	66	9 (13,6)	60	2 (3,3)	4,58 [0,95; 22,12], 0,0583 4,09 [0,92; 18,18], 0,0642
GS1878	78	8 (10,3)	75	3 (4,0)	2,74 [0,70; 10,76], 0,1480 2,56 [0,71; 9,30], 0,1521
p-Wert des Interaktionstest					0,0115
Die Analyse wurde mit der in den Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid					

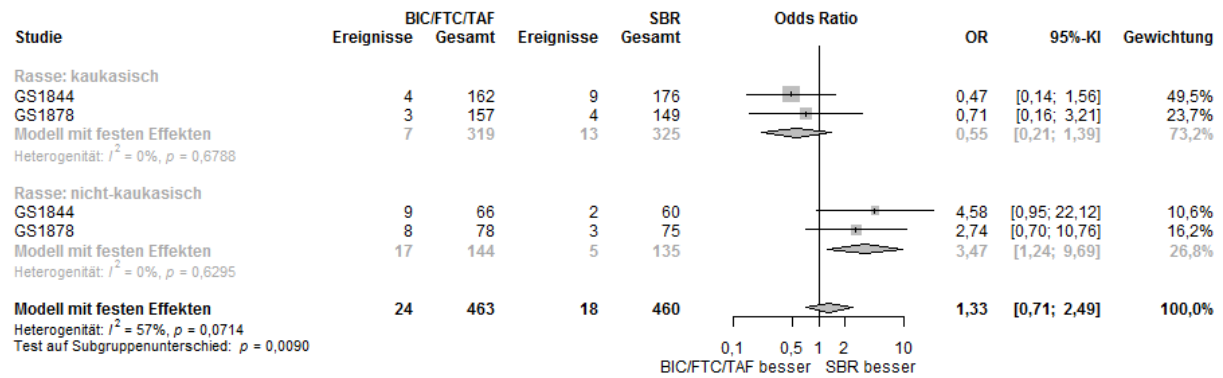


Abbildung 282: Meta-Analyse zu Verschlechterung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

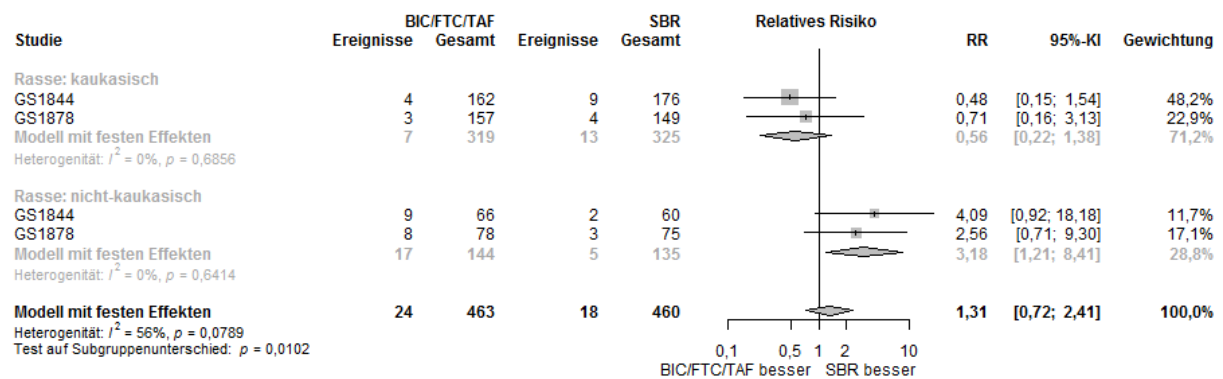


Abbildung 283: Meta-Analyse zu Verschlechterung Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI), stratifiziert nach Rasse aus RCT; BIC/FTC/TAF vs. SBR (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.1 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse anhand des UCLA SCTC GIT (Studie GS1878)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

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.

4.3.1.3.3.1 Zusammenfassung für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Zur Bewertung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC wurde die doppelblinde RCT GS1489 eingeschlossen, in der das zbAM BIC/FTC/TAF direkt mit der zVT ABC/DTG/3TC verglichen wird. Zur Bewertung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT DTG+FTC/TAF wurde die direkt vergleichende und doppelblinde RCT GS1490 eingeschlossen.

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden untersucht und in die Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossen:

- Wirksamkeit:
 - Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)
 - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- Symptomatik anhand des HIV-SI
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des
 - SF-36
 - PSQI
- UE:
 - Mortalität
 - SUE
 - UE Grad 3-4
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - UE von Interesse:

Spezifische UE für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit wie folgt ausgewählt [8]:

- UE bei $\geq 3\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC)

- SUE bei $\geq 1\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC)

Für die in den Studien eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind die SOC Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und Gastrointestinale Nebenwirkungen. Diese sind durch die häufigen UE bereits abgedeckt. Für das Krankheitsbild HIV sind darüber hinaus keine weiteren UE spezifisch.

Ergänzend werden die Gesamtrate UE und AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) dargestellt, aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz jedoch nicht für die Zusatznutzenableitung herangezogen. Dargestellt werden primär die Ergebnisse unter Verwendung des RR, POR bzw. der MD. Außerdem werden hier nur die Subgruppenergebnisse dargestellt, die in Abschnitt 4.3.1.3.2 nicht als nicht fazitrelevant beschrieben wurden.

Wirksamkeit

Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)

Studie GS1489

Hinsichtlich **Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,99 [0,95; 1,04], $p=0,7509$).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,92; 1,01], $p=0,1137$).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Studie GS1489

Hinsichtlich **Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)** mittels LOCF-Imputation zeigt sich zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 4,00 [-25,09; 33,09], $p=0,7875$). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung.

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)** mittels LOCF-Imputation zeigt sich zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

den Behandlungen (MD [95%-KI]: -19,00 [-44,89; 6,89], $p=0,1503$). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung.

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Symptomatik anhand des HIV-SI (Responderanalyse)

Studie GS1489

Hinsichtlich **Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI)** (RR [95%-KI]: 1,58 [1,14; 2,18], $p=0,0055$) sowie **Verbesserung Kopfschmerzen (HIV-SI)** (RR [95%-KI]: 1,43 [1,10; 1,88], $p=0,0084$) zu Woche 48 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF.

Hinsichtlich **Verschlechterung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI)** (RR [95%-KI]: 0,63 [0,41; 0,97], $p=0,0354$), **Verschlechterung Kopfschmerzen (HIV-SI)** (RR [95%-KI]: 0,61 [0,38; 1,00], $p=0,0478$) und **Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI)** (RR [95%-KI]: 0,54 [0,35; 0,83], $p=0,0047$) zu Woche 48 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF.

Für kein weiteres Item zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Verbesserung HIV-SI** zu Woche 48 zeigt sich für keines der Items ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Rasse ($p=0,0456$) für das Item Kopfschmerzen. In der Subgruppe der kaukasischen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 0,60 [0,40; 0,92] mit $p=0,0182$ und in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten beträgt es 1,43 [0,86; 2,40] mit $p=0,1696$. Bei kaukasischen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF.

Es besteht auch eine Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline ($p=0,0285$) für das Item Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme. In der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/ μL beträgt das RR [95%-KI] 2,33 [0,56; 9,64] mit $p=0,2417$ und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl ≥ 200 Zellen/ μL beträgt es 0,42 [0,22; 0,77] mit $p=0,0053$. Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥ 200 Zellen/ μL besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF.

Hinsichtlich **Verschlechterung HIV-SI** zu Woche 48 zeigt sich für keines der Items ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48 bestehen nicht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 (Responderanalyse)

Studie GS1489

Hinsichtlich **Responderanalyse SF-36** zeigt sich zu Woche 48 weder bei den Summenscores PCS und MCS noch bei den Einzeldomänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Responderanalyse SF-36** zeigt sich zu Woche 48 weder bei den Summenscores PCS und MCS noch bei den Einzeldomänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

PSQI (Responderanalyse)

Studie GS1489

Hinsichtlich **Verbesserung PSQI Gesamtscore** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,11 [0,80; 1,53], p=0,5349).

Hinsichtlich **Verschlechterung PSQI Gesamtscore** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,04 [0,65; 1,64], p=0,8819).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Verbesserung PSQI Gesamtscore** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,00 [0,72; 1,40], p=0,9903).

Hinsichtlich **Verschlechterung PSQI Gesamtscore** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,17 [0,71; 1,92], p=0,54229).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Studie GS1489

Es verstarb kein Patient.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Mortalität** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,52 [0,05; 5,02], 0,5722).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Ergänzend dargestellt: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse*Studie GS1489*

Hinsichtlich **Gesamtrate UE** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zugunsten BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,94 [0,88; 1,00], p=0,0422).

Da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde und nicht für die Nutzenableitung herangezogen wird, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Gesamtrate UE** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,99 [0,92; 1,06], p=0,6863).

Da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde und nicht für die Nutzenableitung herangezogen wird, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*Studie GS1489*

Hinsichtlich **SUE** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,76 [0,43; 1,36], p=0,3557).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **SUE** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,72 [1,05; 2,82], p=0,0302).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4*Studie GS1489*

Hinsichtlich **UE Grad 3-4** zeigt sich zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,55; 1,67], p=0,8884).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **UE Grad 3-4** zeigt sich zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,34 [0,82; 2,20], p=0,2469).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse*Studie GS1489*

Hinsichtlich **Therapieabbrüche aufgrund von UE** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,13 [0,02; 0,96], p=0,0453).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Therapieabbrüche aufgrund von UE** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (POR [95%-KI]: 3,89 [0,78; 19,42], p=0,0972).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Unerwünschte Ereignisse bei $\geq 3\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,71 [0,50; 1,00], p=0,0492).

Außerdem besteht eine Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast (p=0,0339). In der Subgruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/mL beträgt das RR [95%-KI] 0,59 [0,40; 0,87] mit p=0,0081 und in der Gruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL beträgt es 1,62 [0,69; 3,78] mit p=0,2667. Bei Patienten mit Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/mL besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,85 [0,62; 1,17], p=0,3149).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Fatigue (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Fatigue (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,71 [0,40; 1,24], p=0,2276).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Fatigue (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,74 [0,42; 1,31], p=0,3062).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Pyrexie (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Pyrexie (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,84 [0,37; 1,91], p=0,6702).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Pyrexie (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,68 [0,35; 1,31], p=0,2457).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,86 [0,74; 0,99], p=0,0349).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,90 [0,78; 1,04], p=0,1492).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Bronchitis (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Bronchitis (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,63 [0,29; 1,36], p=0,2374).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Bronchitis (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,39 [0,14; 1,08], p=0,0708).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Syphilis (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Syphilis (PT)** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,48 [0,25; 0,94], p=0,0326).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Syphilis (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,93 [0,42; 2,08], p=0,8615).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Infektion der oberen Atemwege (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Infektion der oberen Atemwege (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,59 [0,35; 1,00], p=0,0510).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Infektion der oberen Atemwege (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,66 [0,35; 1,25], p=0,2013).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Nasopharyngitis (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Nasopharyngitis (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,80 [0,47; 1,34], p=0,3929).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Nasopharyngitis (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,72 [0,43; 1,22], p=0,2208).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Gonorrhoe (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Gonorrhoe (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,11 [0,46; 2,71], p=0,8104).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Gonorrhoe (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,68 [0,28; 1,63], p=0,3857).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Sinusitis (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Sinusitis (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,59 [0,23; 1,47], p=0,2531).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Gastroenteritis (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Gastroenteritis (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,69 [0,30; 1,60], p=0,3924).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Analchlamydieninfektion (PT)*Studie GS1490

Hinsichtlich **Analchlamydieninfektion (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,13 [0,46; 2,74], p=0,7895).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Chlamydieninfektion (PT)*Studie GS1490

Hinsichtlich **Chlamydieninfektion (PT)** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,23 [0,08; 0,63], p=0,0045).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Grippe (PT)*Studie GS1490

Hinsichtlich **Grippe (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,73 [0,80; 3,71], p=0,1620).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Erkrankungen des Nervensystems (SOC)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%]-KI: 0,81 [0,60; 1,09], p=0,1548).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,73; 1,36], p=1,0000).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Kopfschmerz (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Kopfschmerz (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,84 [0,56; 1,27], p=0,4090).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Kopfschmerz (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,02 [0,67; 1,53], p=0,9409).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Schwindel (PT)

Studie GS1489

Hinsichtlich **Schwindel (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,57 [0,24; 1,35], p=0,2018).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Schwindel (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,93 [0,42; 2,08], p=0,8615).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Studie GS1489

Hinsichtlich **Psychiatrische Erkrankungen (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,05 [0,78; 1,41], p=0,7549).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Psychiatrische Erkrankungen (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,63; 1,33], p=0,6317).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Schlaflosigkeit (PT)

Studie GS1489

Hinsichtlich **Schlaflosigkeit (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,70 [0,36; 1,37], p=0,2974).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Schlaflosigkeit (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,16 [0,58; 2,34], p=0,6767).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Angst (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Angst (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,28 [0,59; 2,77], p=0,5361).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Angst (PT)** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,21 [0,08; 0,55], p=0,0016).

*Depression (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Depression (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,09 [0,49; 2,44], p=0,8258).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Depression (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,12 [0,48; 2,59], p=0,7965).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Abnorme Träume (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Abnorme Träume (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,42; 2,38], p=0,9942).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Schlafstörung (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Schlafstörung (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,30 [0,08; 1,08], p=0,0661).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Studie GS1489

Hinsichtlich **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,15 [0,81; 1,64], p=0,4408).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,06 [0,74; 1,52], p=0,7628).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Husten (PT)

Studie GS1489

Hinsichtlich **Husten (PT)** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 2,51 [1,12; 5,61], p=0,0252).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Husten (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,70 [0,33; 1,48], p=0,3492).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Oropharyngeale Schmerzen (PT)

Studie GS1489

Hinsichtlich **Oropharyngeale Schmerzen (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,46; 2,20], p=0,9937).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Oropharyngeale Schmerzen (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,79 [0,90; 8,68], p=0,0758).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Sinus-Sekretstauung (PT)

Studie GS1489

Hinsichtlich **Sinus-Sekretstauung (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,60 [0,22; 1,64], p=0,3197).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Studie GS1489

Hinsichtlich **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,70; 1,31], p=0,7796).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,12 [0,81; 1,54], p=0,4853).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Hautausschlag (PT)

Studie GS1489

Hinsichtlich **Hautausschlag (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,80 [0,38; 1,69], p=0,5617).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Hautausschlag (PT)** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,34 [0,12; 0,92], p=0,0338).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Studie GS1489

Hinsichtlich **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,74 [0,61; 0,89], p=0,0015).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,84 [0,69; 1,03], p=0,1004).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Diarrhoe (PT)

Studie GS1489

Hinsichtlich **Diarrhoe (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,98 [0,65; 1,47], p=0,9174).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Diarrhoe (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,63; 1,47], p=0,8632).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Übelkeit (PT)

Studie GS1489

Hinsichtlich **Übelkeit (PT)** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,45 [0,30; 0,66], p<0,0001).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Übelkeit (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,88 [0,52; 1,46], p=0,6110).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Abdominalschmerz (PT)

Studie GS1489

Hinsichtlich **Abdominalschmerz (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,56 [0,25; 1,26], p=0,1618).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Abdominalschmerz (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,03 [0,77; 5,35], p=0,1512).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Erbrechen (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Erbrechen (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,71 [0,34; 1,46], p=0,3490).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Erbrechen (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,42 [0,64; 3,15], p=0,3865).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Dyspepsie (PT)*Studie GS1490

Hinsichtlich **Dyspepsie (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,27 [0,51; 3,18], p=0,6099).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Oberbauchschmerzen (PT)*Studie GS1490

Hinsichtlich **Oberbauchschmerzen (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,03 [0,77; 5,35], p=0,1512).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Flatulenz (PT)*Studie GS1490

Hinsichtlich **Flatulenz (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,74 [0,30; 1,81], p=0,5083).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Obstipation (PT)*Studie GS1490

Hinsichtlich **Obstipation (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,81 [0,32; 2,03], p=0,6571).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Hämorrhoiden (PT)*Studie GS1490

Hinsichtlich **Hämorrhoiden (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,51 [0,19; 1,34], p=0,1699).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,04 [0,75; 1,45], p=0,8214).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,29 [0,94; 1,76], p=0,1150).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Arthralgie (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Arthralgie (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,58 [0,28; 1,20], p=0,1424).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Arthralgie (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,81 [0,81; 4,03], p=0,1487).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Rückenschmerzen (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Rückenschmerzen (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,94 [0,46; 1,91], p=0,8561).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Rückenschmerzen (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,56 [0,27; 1,15], p=0,1126).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Vaskuläre Erkrankungen (SOC)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Vaskuläre Erkrankungen (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,28 [0,59; 2,77], p=0,5361).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Vaskuläre Erkrankungen (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,27 [0,60; 2,67], p=0,5291).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Hypertonie (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Hypertonie (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,21 [0,78; 6,28], p=0,1378).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Studie GS1490

Hinsichtlich **Hypertonie (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,81 [0,32; 2,03], p=0,6571).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Erkrankungen des Immunsystems (SOC)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Erkrankungen des Immunsystems (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,50 [0,19; 1,32], p=0,1622).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Saisonale Allergien (PT)*Studie GS1489

Hinsichtlich **Saisonale Allergien (PT)** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,24 [0,08; 0,73], p=0,0119).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)*Studie GS1490

Hinsichtlich **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,16 [0,66; 2,04], p=0,6051).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Lymphadenopathie (PT)*Studie GS1490

Hinsichtlich **Lymphadenopathie (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,50; 1,83], p=0,8992).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen) (SOC)*Studie GS1490

Hinsichtlich **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen) (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,59 [0,86; 2,92], p=0,1367).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

*Anogenitale Warzen (PT)*Studie GS1490

Hinsichtlich **Anogenitale Warzen (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (OR [95%-KI]: 2,44 [0,87; 6,84], p=0,0906).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Ergänzend dargestellt: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)*Studie GS1489*

Hinsichtlich **AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)** besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 7,41 [0,15; 373,57], p=0,3165).

Da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde und nicht für die Nutzenableitung herangezogen wird, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Studie GS1490

Hinsichtlich **AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)** besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,68 [0,12; 3,94], p=0,6663).

Da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde und nicht für die Nutzenableitung herangezogen wird, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.3.2 Zusammenfassung für antiretroviral vorbehandelte Patienten

Zum Vergleich von BIC/FTC/TAF und der zVT, einer individuellen antiretroviralen Therapie, bei Patienten ohne Umstellungsindikation, operationalisiert als SBR, wurden drei RCT identifiziert: In Studie GS1844 wurde der Wechsel auf BIC/FTC/TAF mit der unveränderten Fortführung der bestehenden ABC/DTG/3TC-Therapie verglichen. In Studie GS1878 wurde der Wechsel auf BIC/FTC/TAF mit der unveränderten Fortführung einer bestehenden Therapie mit ATV/b oder DRV/b, jeweils in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC, verglichen. In Studie GS1961 wurde der Wechsel auf BIC/FTC/TAF verglichen mit der unveränderten Fortführung einer bestehenden Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF, EVG/COBI/FTC/TDF oder ATV/r in Kombination mit FTC/TDF. Aufgrund der klinischen Homogenität aller Studien wurde eine Meta-Analyse der Studien durchgeführt. Da diese Studien jedoch zum einen weder für eine belastbare Bewertung der Verträglichkeit und Sicherheit des zbAM noch für eine hinreichende Bewertung der Wirksamkeit geeignet sind

und zum anderen die zVT als nicht umgesetzt anzusehen ist²³, wurden die Studien als nicht nutzenbewertungsrelevant eingestuft (Details hierzu siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Im Folgenden werden die Ergebnisse zusammenfassend beschrieben, jedoch nicht in der Zusatznutzenableitung berücksichtigt.

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden untersucht:

- Wirksamkeit:
 - Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen)
 - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des
 - SF-36 (Studien GS1844 und GS1878)
 - PSQI (Studie GS1844)
- UE:
 - Mortalität
 - SUE
 - UE Grad 3-4
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - UE von Interesse:

Spezifische UE werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit wie folgt ausgewählt [8]:

- UE bei $\geq 3\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC)
- SUE bei $\geq 1\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC)

Für die in den Studien eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind die SOC Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und Gastrointestinale Nebenwirkungen. Diese sind durch die häufigen UE bereits abgedeckt. Für das Krankheitsbild HIV sind darüber hinaus keine weiteren UE spezifisch.

- UE anhand des
 - HIV-SI (Studien GS1844 und GS1878)
 - UCLA SCTC GIT (Studie GS1878)

²³ In den Studien GS1878 und GS1844 wurde ein nachweislich relevanter Anteil Patienten mit Umstellungsindikation eingeschlossen und in Studie GS1961 steht zu vermuten, dass ebenfalls ein maßgeblicher Anteil von Patienten mit Umstellungsindikation eingeschlossen wurde.

Ergänzend werden die Gesamtrate UE und AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) dargestellt, diese sind jedoch nicht patientenrelevant. Dargestellt werden primär die Ergebnisse unter Verwendung des RR, POR bzw. der MD. Außerdem werden hier nur die Subgruppenergebnisse dargestellt, die in Abschnitt 4.3.1.3.2 nicht als nicht relevant beschrieben wurden.

Wirksamkeit

Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen)

Hinsichtlich **Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen)** zeigt sich zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,20 [0,52; 2,78], $p=0,6716$).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen hinsichtlich Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen) zu Woche 48.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Hinsichtlich **Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)** mittels LOCF-Imputation besteht zu Woche 48 statistisch signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 (Responderanalyse)

Hinsichtlich **Responderanalyse SF-36** besteht zu Woche 48 für die Domäne Vitalität statistisch signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse. Es zeigte sich weder bei den Summenscores PCS und MCS noch bei den weiteren Einzeldomänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

PSQI (Responderanalyse)

Studie GS1844

Hinsichtlich **Verbesserung PSQI Gesamtscore** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,01 [0,69; 1,48], $p=0,9456$).

Hinsichtlich **Verschlechterung PSQI Gesamtscore** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,55 [0,32; 0,95], $p=0,0317$).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Hinsichtlich **Mortalität** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,49 [0,26; 8,59], p=0,6576).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in der Studie wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Ergänzend dargestellt: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich **Gesamtrate UE** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,95; 1,06], p=0,9180).

Da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde und nicht für die Nutzenableitung herangezogen wird, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich **SUE** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,78 [0,52; 1,17], p=0,2237).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Hinsichtlich **UE Grad 3-4** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,58; 1,55], p=0,8365).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich **Therapieabbrüche aufgrund von UE** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (POR [95%-KI]: 2,49 [0,76; 8,17], p=0,1320).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in der Studie wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Unerwünschte Ereignisse bei $\geq 3\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm in mindestens einer Studie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Hinsichtlich **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,51 [1,11; 2,05], p=0,0081).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48

Fatigue (PT)

Hinsichtlich **Fatigue (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,10 [0,59; 2,03], p=0,7680).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Pyrexie (PT)

Hinsichtlich **Pyrexie (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,49 [0,68; 3,30], p=0,3195).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Hinsichtlich **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,87; 1,15], p=0,9717).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Bronchitis (PT)

Hinsichtlich **Bronchitis (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,21 [0,69; 2,13], p=0,5021).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Syphilis (PT)

Hinsichtlich **Syphilis (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,58 [0,44; 5,72], p=0,4843).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Infektion der oberen Atemwege (PT)

Hinsichtlich **Infektion der oberen Atemwege (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,03 [0,74; 1,43], p=0,8666).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Nasopharyngitis (PT)

Hinsichtlich **Nasopharyngitis (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,84 [0,57; 1,24], p=0,3797).

Es besteht eine Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0405). In der Subgruppe der kaukasischen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 0,63 [0,42; 0,97] mit p=0,0342 (Heterogenität: p=0,3743; I²=0%) und in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten beträgt

es 1,34 [0,75; 2,38] mit $p=0,3224$ (Heterogenität: $p=0,7039$; $I^2=0\%$). Bei kaukasischen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF.

Gonorrhoe (PT)

Hinsichtlich **Gonorrhoe (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,88 [0,88; 4,01], $p=0,1029$).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Sinusitis (PT)

Hinsichtlich **Sinusitis (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,94 [0,48; 1,84], $p=0,8533$).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Grippe (PT)

Hinsichtlich **Grippe (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,74 [0,41; 1,31], $p=0,2998$).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Pharyngitis (PT)

Hinsichtlich **Pharyngitis (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,65 [0,81; 3,37], $p=0,1714$).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Vulvovaginale Candidose (PT)

Hinsichtlich **Vulvovaginale Candidose (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,42 [0,63; 3,22], $p=0,3963$).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch vorheriges Behandlungsregime ($p=0,0436$). In der Subgruppe der Patienten mit einem TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt das POR [95%-KI] 3,09 [1,02; 9,36] mit $p=0,0464$ (Heterogenität: $p=0,5031$; $I^2=0\%$) und in der Gruppe der Patienten mit einem nicht-TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt es 0,57 [0,17; 1,91] mit $p=0,3638$ (Heterogenität: $p=0,4473$; $I^2=0\%$). Bei Patienten, die ein TDF-enthaltendes vorheriges Behandlungsregime erhalten hatten, besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF.

Malaria (PT)

Hinsichtlich **Malaria (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,27 [0,71; 7,27], $p=0,1676$).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Harnwegsinfekt (PT)

Hinsichtlich **Harnwegsinfekt (PT)** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 2,45 [1,30; 4,64], $p=0,0057$).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Virusinfektion der Atemwege (PT)

Hinsichtlich **Virusinfektion der Atemwege (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,34 [0,47; 3,82], $p=0,5778$).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Hinsichtlich **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** besteht zu Woche 48 statistisch signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Kopfschmerz (PT)

Hinsichtlich **Kopfschmerz (PT)** besteht zu Woche 48 statistisch signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Schwindel (PT)

Hinsichtlich **Schwindel (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,69 [0,79; 3,61], $p=0,1781$).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Parästhesie (PT)

Hinsichtlich **Parästhesie (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,49 [0,62; 3,60], $p=0,3746$).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Hinsichtlich **Psychiatrische Erkrankungen (SOC)** besteht zu Woche 48 statistisch signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Schlaflosigkeit (PT)

Hinsichtlich **Schlaflosigkeit (PT)** besteht zu Woche 48 statistisch signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Angst (PT)

Hinsichtlich **Angst (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,55 [0,68; 3,53], p=0,3005).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Depression (PT)

Hinsichtlich **Depression (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,47 [0,20; 1,10], p=0,0830).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Hinsichtlich **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)** besteht zu Woche 48 statistisch signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Husten (PT)

Hinsichtlich **Husten (PT)** besteht zu Woche 48 statistisch signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Oropharyngeale Schmerzen (PT)

Hinsichtlich **Oropharyngeale Schmerzen (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,66 [0,82; 3,34], p=0,1574).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Hinsichtlich **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,31 [0,81; 2,14], p=0,2745).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Hautausschlag (PT)

Hinsichtlich **Hautausschlag (PT)** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 2,43 [1,21; 4,90], $p=0,0128$).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Hinsichtlich **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,27 [1,06; 1,52], $p=0,0107$).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Diarrhoe (PT)

Hinsichtlich **Diarrhoe (PT)** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,53 [1,01; 2,31], $p=0,0443$).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Übelkeit (PT)

Hinsichtlich **Übelkeit (PT)** besteht zu Woche 48 statistisch signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Flatulenz (PT)

Hinsichtlich **Flatulenz (PT)** besteht zu Woche 48 statistisch signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch vorheriges Behandlungsregime ($p=0,0330$). In der Subgruppe der Patienten mit einem TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt das POR [95%-KI] 3,64 [1,10; 12,00] mit $p=0,0341$ (Heterogenität: n.b.) und in der Gruppe der Patienten mit einem nicht-TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt es 0,62 [0,21; 1,87] mit $p=0,3990$ (Heterogenität: $p=0,3854$; $I^2=0\%$). Bei Patienten, die ein TDF-enthaltendes vorheriges Behandlungsregime erhalten hatten, besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF.

Obstipation (PT)

Hinsichtlich **Obstipation (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,40 [0,72; 2,71], p=0,3205).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Dyspepsie (PT)

Hinsichtlich **Dyspepsie (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,00 [0,46; 2,18], p=0,9972).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Hinsichtlich **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,03 [0,76; 1,40], p=0,8422).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Arthralgie (PT)

Hinsichtlich **Arthralgie (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,24 [0,72; 2,12], p=0,4331).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Rückenschmerzen (PT)

Hinsichtlich **Rückenschmerzen (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,59; 1,57], p=0,8754).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Schmerzen in den Extremitäten (PT)

Hinsichtlich **Schmerzen in den Extremitäten (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,51; 1,63], p=0,7524).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)

Hinsichtlich **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,10 [0,82; 1,48], p=0,5256).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt (PT)

Hinsichtlich **Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt (PT)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (POR [95%-KI]: 2,47 [0,97; 6,28], $p=0,0580$).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

Ergänzend dargestellt: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Es traten keine **AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)** auf.

UE anhand des HIV-SI (Responderanalyse)

Hinsichtlich **Verbesserung Gedächtnisprobleme (HIV-SI)** besteht zu Woche 48 statistisch signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch vorheriges Behandlungsregime ($p=0,0050$). In der Subgruppe der Patienten mit einem TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt das RR [95%-KI] 0,46 [0,27; 0,79] mit $p=0,0046$ (Heterogenität: n.b.) und in der Gruppe der Patienten mit einem nicht-TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt es 1,24 [0,80; 1,91] mit $p=0,3363$ (Heterogenität: $p=0,4183$; $I^2=0\%$). Bei Patienten, die ein TDF-enthaltendes vorheriges Behandlungsregime erhalten hatten, besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF.

Hinsichtlich **Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI)** besteht zu Woche 48 statistisch signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch vorheriges Behandlungsregime ($p=0,0182$) für das Item Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen. In der Subgruppe der Patienten mit einem TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt das RR [95%-KI] 1,40 [0,86; 2,29] mit $p=0,1767$ (Heterogenität: n.b.) und in der Gruppe der Patienten mit einem nicht-TDF-enthaltenden vorherigen Regime beträgt es 0,66 [0,45; 0,97] mit $p=0,0358$ (Heterogenität: $p=0,4739$; $I^2=0\%$). Bei Patienten, die ein nicht-TDF-enthaltendes vorheriges Behandlungsregime erhalten hatten, besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF.

Für keines der weiteren Items zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Weitere relevante Effektmodifikationen zu Woche 48 bestehen nicht.

*UE anhand des UCLA SCTC GIT (Responderanalyse)**Studie GS1878*

Hinsichtlich **Verbesserung Diarrhoe (UCLA SCTC GIT)** zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterscheid zwischen den beiden Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,62 [1,20; 2,18], $p=0,0018$).

Hinsichtlich **Verschlechterung Reflux (UCLA SCTC GIT)** (RR [95%-KI]: 2,19 [1,07; 4,49], p=0,0326) und **Verschlechterung Verstopfung (UCLA SCTC GIT)** (RR [95%-KI]: 1,79 [1,10; 2,91], p=0,0187) zu Woche 48 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF.

Für kein weiteres Item oder den Gesamtscore zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 48.

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 4-229: 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 4-230: 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 4-231: 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 4-232: 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 4-233: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 4-234: 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 4-235: 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 4-236: 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 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-237: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine umfassende systematische bibliographische Literaturrecherche und Studienregistersuche bestätigt (siehe Abschnitte 4.2.3.2, 4.2.3.3, Anhang 4-A und Anhang 4-B). Außerdem sind alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte valide und patientenrelevante Endpunkte, die auch unter anderem von IQWiG, G-BA und EMA als solche anerkannt wurden. Die Endpunkte wurden in allen für die Nutzenableitung herangezogenen Studien gemäß aktueller Leitlinien und Standards erfasst und bewertet. Die Verwendung von Surrogatendpunkten wurde in Abschnitt 4.5.4 begründet.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF gegenüber der zVT DTG oder RPV, jeweils in Kombination mit FTC/TDF oder FTC/TAF oder ABC/3TC, bei **antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen** Patienten wurden zwei RCT (GS1489 und GS1490) mit dem zbAM eingeschlossen. Beide Studien entsprechen aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib. Zu beiden Studien wurden Ergebnisse zu Woche 48 dargestellt. Beide Studien wurden in einem doppelblinden Design durchgeführt und weisen jeweils eine hohe Ergebnissicherheit mit entsprechend niedrigem Verzerrungspotenzial auf. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für Virologische Wirksamkeit, Immunologische Wirksamkeit und UE als niedrig eingestuft. Es kann aus beiden Studien für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Auch für die Endpunkte Symptomatik anhand des HIV-SI und gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36 in Studie GS1489 können Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Dies auch vor dem Hintergrund, dass hier für jeden Endpunkt, sofern sinnvoll, Subgruppenanalysen vorgelegt wurden. Aufgrund des erhöhten Verzerrungspotenzials bei den Endpunkten Symptomatik anhand des HIV-SI und gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36 in Studie GS1490 sowie beim Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PSQI in beiden Studien, verringert sich die Aussagekraft jeweils auf einen Anhaltspunkt.

Um den Zusatznutzen gegenüber der zVT insgesamt (DTG in Kombination mit FTC/TAF oder 3TC/ABC) zu bewerten, werden beide Studien zusammen betrachtet. Sollten sich in beiden Studien konsistent Vor- bzw. Nachteile zu einem Endpunkt mit jeweils niedrigem Verzerrungspotenzial zeigen, wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt als Beleg eingestuft. Bei konsistenten Ergebnissen und einem erhöhten Verzerrungspotenzial in mindestens einer Studie, wird, ebenso wie im Fall eines Vor- oder Nachteils in nur einer Studie, insgesamt nur ein Hinweis abgeleitet.

Auf die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse für die Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten wird verzichtet, da diese nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Bewertet wird der Zusatznutzen des zbAM BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT; die Fragestellung wurde für die folgenden Populationen getrennt formuliert:

- Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene
- Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene

In der Zusammenschau können die in diesem Dossier dargestellten Studienpopulationen zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten hinsichtlich demografischer und

krankheitsspezifischer Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für diese Patientenpopulation daher gegeben.

Da die Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten zum einen weder für eine belastbare Bewertung der Verträglichkeit und Sicherheit des zbAM noch für eine hinreichende Bewertung der Wirksamkeit geeignet sind und zum anderen die zVT als nicht umgesetzt anzusehen ist²⁴, wurden die Studien als nicht nutzenbewertungsrelevant eingestuft (Details hierzu siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten

Bei **antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten** wird der Nutzen bzw. Zusatznutzen des zbAM BIC/FTC/TAF im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT DTG oder RPV jeweils in Kombination mit FTC/TDF oder FTC/TAF oder ABC/3TC bewertet. Der Festlegung des G-BA wird dabei gefolgt. Es wurde ein direkter Vergleich mit des zbAM mit der zVT basierend auf zwei RCT durchgeführt.

In die Untersuchung der Fragestellung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen:

- Wirksamkeit:
 - Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)
 - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- Symptomatik anhand des HIV-SI
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des
 - SF-36
 - PSQI
- UE:
 - Mortalität
 - Ergänzend dargestellt, aber nicht in der Nutzenableitung berücksichtigt: Gesamtrate UE
 - SUE
 - UE Grad 3-4
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE

²⁴ In den Studien GS1878 und GS1844 wurde ein nachweislich relevanter Anteil Patienten mit Umstellungsindikation eingeschlossen und in Studie GS1961 steht zu vermuten, dass ebenfalls ein maßgeblicher Anteil von Patienten mit Umstellungsindikation eingeschlossen wurde.

- UE von Interesse:

Spezifische UE für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit wie folgt ausgewählt [8]:

- UE bei $\geq 3\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC)
- SUE bei $\geq 1\%$ der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC)

Für die in den Studien eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind die SOC Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und Gastrointestinale Nebenwirkungen. Diese sind durch die häufigen UE bereits abgedeckt. Für das Krankheitsbild HIV sind darüber hinaus keine weiteren UE spezifisch.

- Ergänzend dargestellt, aber nicht in der Nutzenableitung berücksichtigt: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie [6])

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden Ergebnisse zu Woche 48 dargestellt, Ergebnisse zu Woche 96 liegen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor. Grundsätzlich kommt der Langzeit-Wirksamkeit und -verträglichkeit bei der lebenslangen Therapie einer chronischen Erkrankung eine besondere Bedeutung zu; allerdings sind auch die frühen Vorteile einer Therapie hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit patientenrelevant.

Die zeitliche Dynamik des Viruslastabfalls hat eine große Bedeutung: Leitlinien-gemäß sollte die Viruslast drei, bei hoher Ausgangsviruslast spätestens jedoch sechs Monate nach dem Beginn einer antiretroviralen Therapie unter der Nachweisgrenze sein, anderenfalls sollte eine Umstellung der Therapie in Betracht gezogen werden. Hintergrund dieser Empfehlung ist das bei viraler Replikation potentiell immer vorhandene Risiko einer Resistenzentwicklung: So lange das Virus repliziert und der Patient nicht virologisch supprimiert ist, können Resistenzen selektiert werden. Zudem zeigen Daten, dass die Dauerhaftigkeit einer Therapie mit der Dynamik des Viruslastabfalls korreliert: Je schneller und tiefer die Viruslast abfällt, desto dauerhaft wirksamer die Therapie [24-27]. Vor diesem Hintergrund ist dem virologischen Ansprechen zu Woche 48 eine ähnliche Bedeutung zuzumessen wie dem virologischen Ansprechen zu Woche 96. Auch der von EMA und FDA empfohlene primäre Endpunkt bei klinischen Studien zu antiretroviralen Produkten ist der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze zu Woche 48 [6, 23].

Auch die Dynamik der immunologischen Erholung ist klinisch relevant: Generell muss ab einer CD4-Zellzahl von <200 CD4-Zellen/ μL mit zunehmender Dauer der Immunsuppression vermehrt mit dem Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen (CDC Klasse C) durch Immundefizienz gerechnet werden. Damit ist die Dynamik des CD4-Zellanstiegs gerade zu Beginn einer antiretroviralen Therapie klinisch hochrelevant, da die Patienten bei schnellerem Anstieg der CD4-Zellzahl auch rascher oberhalb des potentiellen Risiko-Bereichs für die Entwicklung AIDS-definierender Ereignisse liegen. Als wichtigster Immunparameter stellte

die CD4-Zellzahl über lange Zeit den primären Empfehlungsmarker für den Beginn einer antiretroviralen Therapie dar, allerdings zeigten die veröffentlichten Ergebnisse der START-Studie die klinischen Vorteile einer frühen antiretroviralen Therapie (Therapiebeginn bei >500 CD4-Zellen/ μL im Vergleich zu einem Therapiebeginn bei 350 CD4-Zellen/ μL) deutlich auf [32]. Entsprechend wird in allen relevanten Leitlinien – so auch der Deutsch-Österreichischen Leitlinie [31] – aufgrund der klinischen Vorteile sowie vor dem Hintergrund des „Treatment as Prevention“-Ansatzes mittlerweile ein Therapiebeginn unabhängig von der CD4-Zellzahl empfohlen.

Trotz der Verfügbarkeit vielfältiger wirksamer und verträglicher antiretroviraler Therapieoptionen muss eine Initialtherapie nach wie vor bei einer Vielzahl der Patienten nebenwirkungsbedingt umgestellt werden – dies bestätigen einmal mehr publizierte Daten aus einer großen Kohorte, in der nach drei Jahren bereits nahezu die Hälfte aller Patienten umgestellt werden musste [116]. Da UE allgemein häufig zu Beginn der antiretroviralen Therapie auftreten, umfasst der entscheidende Zeitraum die ersten 48 Wochen, denn der größte Teil der Umstellungen einer Initialtherapie ist nebenwirkungsbedingt und erfolgt im ersten Jahr. Daher ist die Vermeidung von UE gerade auch in den ersten Monaten der antiretroviralen Therapie im Hinblick auf die Vermeidung eines frühzeitigen Therapieabbruchs besonders wichtig. Hinzu kommt die Bedeutung der Verträglichkeit für die Adhärenz des Patienten, denn Nebenwirkungen sind einer der wesentlichen Gründe für Nicht-Adhärenz [59]: Wie beschrieben, sind die Anforderungen an die Adhärenz in der antiretroviralen Therapie einerseits besonders hoch, und die Folgen der Nicht-Adhärenz mit Therapieversagen, Resistenzentwicklung, Verlust von Optionen und klinischer Progression andererseits deletär [60-67] – dies ist insbesondere bei Beginn der Therapie, und damit zu einem Zeitpunkt, zu dem die Therapie noch Jahrzehnte eingenommen werden muss, hoch problematisch.

Ein protokollgemäß zu erfassendes UE in einer klinischen Studie ist jedes medizinische Ereignis, das einem Studienpatienten unter Einnahme der Studienmedikation widerfährt, dies vollkommen unabhängig von einem kausalen Zusammenhang zwischen Ereignis und Studienmedikation. Über die im Dossier angewendeten Inzidenz-basierten Selektionskriterien für die vorzulegenden Endpunkte (UE bei $\geq 3\%$ und SUE bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) wurde daher naturgemäß eine erhebliche Anzahl von Ereignissen identifiziert, die auch mit dem Dossier vollumfänglich analysiert vorgelegt werden. Für eine schlussendlich medizinisch sinnvolle und patientenrelevante Bewertung des zbAM ist der undifferenzierte Einschluss aller Inzidenz-basiert identifizierten PT hingegen nicht sinnvoll. Vor diesem Hintergrund werden die Ergebnisse bei folgenden PT als Zufallsbefunde gewertet und die PT entsprechend nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen:

- PT Chlamydien, Analchlamydieninfektion, Syphilis und Gonorrhoe: Bei diesen PT handelt es sich um sexuell übertragbare Erkrankungen, deren Inzidenz entsprechend von der individuellen sexuellen Aktivität der Studienteilnehmer im jeweiligen Arm abhängt, die keinen Stratifizierungsfaktor darstellt. Zwar ließe sich rein theoretisch ein Zusammenhang zwischen beeinträchtigtem Immunsystem und Infektionshäufigkeit herstellen, allerdings ist dieses Postulat aufgrund des guten Immunzustands der eingeschlossenen Patienten medizinisch fragwürdig und nicht plausibel (mediane CD4-Zellzahl zu Baseline: GS1489=443 vs. 450, GS1490=440 vs. 441). Vor diesem Hintergrund werden die Ergebnisse zu diesen PT als Zufallsbefunde bewertet.
- PT Pyrexie, Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Sinusitis, Grippe, Husten, Oropharyngeale Schmerzen, Sinus-Sekretstauung und Saisonale Allergien: Bei diesen PT handelt es sich um Erkrankungen aus dem generell häufigen und unspezifischen Symptomkomplex Erkältung/Grippe, respektive Saisonale (=Pollen-assoziierte) Allergie. Da auch hier primär externe Auslöser ursächlich involviert sind, erscheint eine Assoziation zwischen diesen PT und der antiretroviralen Medikation bei den eingeschlossenen immunologisch gesunden Patienten medizinisch fraglich und biologisch nicht plausibel.

Ableitung des Zusatznutzens für antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten im Vergleich BIC/FTC/TAF mit ABC/DTG/3TC und DTG+FTC/TAF auf Endpunktebene

Im Folgenden werden die Ergebnisse auf Endpunktebene und die als fazitrelevant eingestuft Effektmofifikationen zunächst dargestellt (Tabelle 4-238) und dann beschrieben.

Tabelle 4-238: Ausmaß des Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF gegenüber ABC/DTG/3TC und DTG+FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten auf Endpunktebene

Endpunkt	RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)	Population/ Ausmaß des Zusatznutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Mortalität		
Mortalität	zVT=ABC/DTG/3TC Es verstarb kein Patient zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> POR: 0,52 [0,05; 5,02], p=0,5722	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar

Endpunkt	RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)	Population/ Ausmaß des Zusatznutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Morbidität		
Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,99 [0,95; 1,04], p=0,7509 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,96 [0,92; 1,01], p=0,1137	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4- Zellzahl)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation (LOCF):</u> MD: 4,00 [-25,09; 33,09], p=0,7875 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation (LOCF):</u> MD: -19,00 [-44,89; 6,89], p=0,1503	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Symptomatik anhand des HIV-SI (Responderanalyse)^a		
Fatigue oder Energieverlust	zVT=ABC/DTG/3TC <i>Verschlechterung</i> <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,63 [0,41; 0,97], p=0,0354	<u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwindelgefühl oder Benommenheit	zVT=ABC/DTG/3TC <i>Verbesserung</i> <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,58 [1,14; 2,18], p=0,0055	<u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen	zVT=ABC/DTG/3TC <i>Verschlechterung</i> <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,54 [0,35; 0,83], p=0,0047	<u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt	RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)	Population/ Ausmaß des Zusatznutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Kopfschmerzen	<p>zVT=ABC/DTG/3TC <i>Verbesserung</i> <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,43 [1,10; 1,88], p=0,0084</p> <p><i>Verschlechterung</i> <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,61 [0,38; 1,00], p=0,0478</p> <p>zVT=DTG+FTC/TAF <i>Verbesserung</i> <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,90 [0,65; 1,26], p=0,5474</p> <p><i>Interaktionstest: p=0,0456</i> Rasse kaukasisch: RR: 0,60 [0,40; 0,92], p=0,0182 Rasse nicht-kaukasisch: RR: 1,43 [0,86; 2,40], p=0,1696</p>	<p><u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt^b</p>
Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme	<p>zVT=DTG+FTC/TAF <i>Verbesserung</i> <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,90 [0,65; 1,26], p=0,5474</p> <p><i>Interaktionstest: p=0,0285</i> CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/μL: RR: 2,33 [0,56; 9,64], p=0,2417 CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/μL: RR: 0,42 [0,22; 0,77], p=0,0053</p>	<p><u>CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/μL:</u> Geringerer Nutzen (Ausmaß: gering) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<i>SF-36 (Responderanalyse)</i>		
Responderanalyse PCS	<p>zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,10 [0,75; 1,60], p=0,6333</p> <p>zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,26 [0,89; 1,78], p=0,1983</p>	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar

Endpunkt	RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)	Population/ Ausmaß des Zusatznutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Responderanalyse MCS	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,17 [0,94; 1,46], p=0,1641 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,90 [0,72; 1,13], p=0,3591	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
PSQI (Responderanalyse)		
Verbesserung PSQI Gesamtscore	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,11 [0,80; 1,53], p=0,5349 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,00 [0,72; 1,40], p=0,9903	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Verschlechterung PSQI Gesamtscore	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,04 [0,65; 1,64], p=0,8819 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,17 [0,71; 1,92], p=0,5422	
Unerwünschte Ereignisse		
SUE	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,76 [0,43; 1,36], p=0,3557 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,72 [1,05; 2,82], p=0,0302	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar ^c
UE Grad 3-4	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,96 [0,55; 1,67], p=0,8884 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,34 [0,82; 2,20], p=0,2469	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar

Endpunkt	RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)	Population/ Ausmaß des Zusatznutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Therapieabbrüche aufgrund von UE	<p>zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> POR: 0,13 [0,02; 0,96], p=0,0453</p> <p>zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> POR: 3,89 [0,78; 19,42], p=0,0972</p>	<p><u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>
Häufige unerwünschte Ereignisse (bei ≥3% Patienten in mindestens einem Arm)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	<p>zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,71 [0,50; 1,00], p=0,0492</p> <p><i>Interaktionstest: p=0,0339</i></p> <p>Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL: RR: 0,59 [0,40; 0,87], p=0,0081</p> <p>Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL: RR: 1,62 [0,69; 3,78], p=0,2667.</p> <p>zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,85 [0,62; 1,17], p=0,3149</p>	<p><i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC):</i> <u>Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL:</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>
Fatigue (PT)	<p>zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,71 [0,40; 1,24], p=0,2276</p> <p>zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,74 [0,42; 1,31], p=0,3062</p>	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	<p>zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,86 [0,74; 0,99], p=0,0349</p> <p>zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,90 [0,78; 1,04], p=0,1492</p>	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar ^d
Gastroenteritis (PT)	<p>zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,69 [0,30; 1,60], p=0,3924</p>	

Endpunkt	RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)	Population/ Ausmaß des Zusatznutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,81 [0,60; 1,09], p=0,1548 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,00 [0,73; 1,36], p=1,0000	
Kopfschmerz (PT)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,84 [0,56; 1,27], p=0,4090 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,02 [0,67; 1,53], p=0,9409	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Schwindel (PT)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,57 [0,24; 1,35], p=0,2018 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,93 [0,42; 2,08], p=0,8615	
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,05 [0,78; 1,41], p=0,7549 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,91 [0,63; 1,33], p=0,6317	
Schlaflosigkeit (PT)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,70 [0,36; 1,37], p=0,2974 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,16 [0,58; 2,34], p=0,6767	<i>Angst (PT):</i> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt	RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)	Population/ Ausmaß des Zusatznutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Angst (PT)	<p>zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,28 [0,59; 2,77], p=0,5361</p> <p>zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> POR: 0,21 [0,08; 0,55], p=0,0016</p>	
Depression (PT)	<p>zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,09 [0,49; 2,44], p=0,8258</p> <p>zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,12 [0,48; 2,59], p=0,7965</p>	
Abnorme Träume (PT)	<p>zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,00 [0,42; 2,38], p=0,9942</p>	
Schlafstörung (PT)	<p>zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,30 [0,08; 1,08], p=0,0661</p>	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	<p>zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,15 [0,81; 1,64], p=0,4408</p> <p>zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,06 [0,74; 1,52], p=0,7628</p>	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	<p>zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,96 [0,70; 1,31], p=0,7796</p> <p>zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,12 [0,81; 1,54], p=0,4853</p>	<p><i>Hautausschlag (PT):</i> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>

Endpunkt	RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)	Population/ Ausmaß des Zusatznutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Hautausschlag (PT)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,80 [0,38; 1,69], p=0,5617 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,34 [0,12; 0,92], p=0,0338	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,74 [0,61; 0,89], p=0,0015 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,84 [0,69; 1,03], p=0,1004	<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC):</i> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Diarrhoe (PT)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,98 [0,65; 1,47], p=0,9174 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,96 [0,63; 1,47], p=0,8632	
Übelkeit (PT)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,45 [0,30; 0,66], p<0,0001 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,88 [0,52; 1,46], p=0,6110	
Abdominalschmerz (PT)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,56 [0,25; 1,26], p=0,1618 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 2,03 [0,77; 5,35], p=0,1512	

Endpunkt	RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)	Population/ Ausmaß des Zusatznutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Erbrechen (PT)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,71 [0,34; 1,46], p=0,3490 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,42 [0,64; 3,15], p=0,3865	
Dyspepsie (PT)	zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,27 [0,51; 3,18], p=0,6099	
Oberbauchschmerzen (PT)	zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 2,03 [0,77; 5,35], p=0,1512	
Flatulenz (PT)	zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,74 [0,30; 1,81], p=0,5083	
Obstipation (PT)	zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,81 [0,32; 2,03], p=0,6571	
Hämorrhoiden (PT)	zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,51 [0,19; 1,34], p=0,1699	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,04 [0,75; 1,45], p=0,8214 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,29 [0,94; 1,76], p=0,1150	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Arthralgie (PT)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,58 [0,28; 1,20], p=0,1424 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,81 [0,81; 4,03], p=0,1487	

Endpunkt	RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)	Population/ Ausmaß des Zusatznutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Rückenschmerzen (PT)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,94 [0,46; 1,91], p=0,8561 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,56 [0,27; 1,15], p=0,1126	
Vaskuläre Erkrankungen (SOC)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,28 [0,59; 2,77], p=0,5361 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,27 [0,60; 2,67], p=0,5291	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Hypertonie (PT)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 2,21 [0,78; 6,28], p=0,1378 zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,81 [0,32; 2,03], p=0,6571	
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	zVT=ABC/DTG/3TC <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,50 [0,19; 1,32], p=0,1622	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,16 [0,66; 2,04], p=0,6051	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Lymphadenopathie (PT)	zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 0,96 [0,50; 1,83], p=0,8992	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen) (SOC)	zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 1,59 [0,86; 2,92], 0,1367	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Anogenitale Warzen (PT)	zVT=DTG+FTC/TAF <u>Gesamtpopulation:</u> RR: 2,44 [0,87; 6,84], p=0,0906	

Endpunkt	RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)	Population/ Ausmaß des Zusatznutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
<p>a: Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden an dieser Stelle nur fazitrelevante Ergebnisse (Signifikanter und relevanter Unterschied in Gesamtpopulation oder Subgruppe) dargestellt.</p> <p>b: Hier verbleibt nach Abwägen eines Hinweises auf einen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC und eines Anhaltspunktes auf einen geringeren Nutzen bei kaukasischen Patienten von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu DTG+FTC/TAF ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT in der Gesamtpopulation.</p> <p>c: Kein einziges als schwerwiegend eingestuftes UE ist bei mehr als drei Patienten aufgetreten und es zeichnet sich keinerlei Muster oder Häufung bestimmter Ereignisse einer Klasse ab, auf die der Unterschied zurückzuführen ist. Der signifikante Unterschied zwischen den Behandlungen scheint somit auf eine Kumulation einiger geringer numerischer Unterschiede hinsichtlich einzelner PT zurückzuführen zu sein, was keine Aussage auf eine geringere Verträglichkeit unter BIC/FTC/TAF im Vergleich zu DTG+FTC/TAF erlaubt. Es wird kein geringerer Nutzen abgeleitet.</p> <p>d: Der statistisch signifikante Vorteil von BIC/FTC/TAF hinsichtlich der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ist vermutlich ausschließlich auf die statistisch signifikanten Vorteile in den PT Syphilis und Chlamydieninfektion zurückzuführen. Da diese Vorteile allerdings aufgrund der fehlenden biologischen Plausibilität als nicht relevant eingestuft wurden, führt der statistisch signifikante Vorteil in dieser SOC nicht zu einem Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF.</p> <p>3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, CD4=Cluster of Differentiation 4, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, HIV-SI=HIV Symptom Index, KI=Konfidenzintervall, MCS=Mentaler Summenscore, MD=Mittelwertdifferenz, POR=Peto Odds Ratio, PCS=Körperlicher Summenscore, PSQI=Pittsburg Schlafqualitäts-Index, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SF-36=Short Form 36, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofoviralfenamid, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen zusammenfassend beschrieben. Die Vergleiche von BIC/FTC/TAF mit ABC/DTG/3TC und DTG+FTC/TAF werden dabei gemeinsam betrachtet, um einen konsolidierten Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF gegenüber der zVT (DTG in Kombination mit 3TC/ABC bzw. FTC/TAF) abzuleiten [117].

Mortalität

Mortalität

In der Studie GS1489 verstarb kein Patient. Im Vergleich mit der zVT DTG+FTC/TAF (Studie GS1490) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,52 [0,05; 5,02], p=0,5722).

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Morbidität

Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 0,99 [0,95; 1,04], p=0,7509) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,96 [0,92; 1,01], p=0,1137) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Es zeigte sich im Vergleich zu ABC/DTG/3TC mittels LOCF-Imputation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 4,00 [-25,09; 33,09], p=0,7875).

Auch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF zeigte sich mittels LOCF-Imputation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -19,00 [-44,89; 6,89], p=0,1503).

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Symptomatik anhand des HIV-SI (Responderanalyse)

Hier werden nur Items, für die in mindestens einer Studie ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation oder einer Subgruppe besteht, dargestellt. Nicht-signifikante Ergebnisse werden hier nicht beschrieben.

Verschlechterung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI)

Es zeigte sich im Vergleich zu ABC/DTG/3TC hinsichtlich der Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,63 [0,41; 0,97], p=0,0354).

Es wird hier ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für BIC/FTC/TAF für die Gesamtpopulation abgeleitet.

Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI)

Es zeigte sich im Vergleich zu ABC/DTG/3TC hinsichtlich Verbesserung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,58 [1,14; 2,18], p=0,0055).

Es wird hier insgesamt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für BIC/FTC/TAF für die Gesamtpopulation abgeleitet.

Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI)

Im Vergleich zu ABC/DTG/3TC zeigte sich hinsichtlich der Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,54 [0,35; 0,83], p=0,0047).

Es besteht hier somit insgesamt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für BIC/FTC/TAF für die Gesamtpopulation.

Verbesserung/Verschlechterung Kopfschmerzen (HIV-SI)

Es zeigte sich im Vergleich zu ABC/DTG/3TC hinsichtlich der Verbesserung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,43 [1,10; 1,88], p=0,0084). Auch hinsichtlich der Verschlechterung besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,61 [0,38; 1,00], p=0,0478).

Es zeigte sich im Vergleich zu DTG+FTC/TAF hinsichtlich Verbesserung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,90 [0,65; 1,26], p=0,5474). Es lag jedoch eine Effektmodifikation durch Rasse vor (p=0,0456). Dabei besteht

in der Gruppe der kaukasischen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,60 [0,40; 0,92], $p=0,0182$).

Hier verbleibt nach Abwägen eines Hinweises auf einen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC und eines Anhaltspunktes auf einen geringeren Nutzen bei kaukasischen Patienten von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu DTG+FTC/TAF insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** für BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT in der Gesamtpopulation. Da sich die Vorteile sowohl hinsichtlich der Verbesserung als auch der Verschlechterung zeigen, ist das Ausmaß als **beträchtlich** einzustufen.

Verbesserung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI)

Es zeigte sich im Vergleich zu DTG+FTC/TAF hinsichtlich der Verbesserung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,90 [0,65; 1,26], $p=0,5474$). Es lag hier jedoch eine Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline vor ($p=0,0285$). Dabei zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥ 200 Zellen/ μL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,42 [0,22; 0,77], $p=0,0053$).

Insgesamt wird hier für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥ 200 Zellen/ μL ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen geringen Ausmaßes** für BIC/FTC/TAF abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 (Responderanalyse)

Responderanalyse PCS (SF-36)

Es zeigte sich hinsichtlich der Verbesserung weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 1,10 [0,75; 1,60], $p=0,6333$) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,26 [0,89; 1,78], $p=0,1983$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Responderanalyse MCS (SF-36)

Es zeigte sich hinsichtlich einer Verbesserung weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 1,17 [0,94; 1,46], $p=0,1641$), noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,90 [0,72; 1,13], $p=0,3591$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

PSQI (Responderanalyse)

Verbesserung/Verschlechterung PSQI Gesamtscore

Es zeigte sich hinsichtlich einer Verbesserung weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 1,11 [0,80; 1,53], p=0,5349) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,00 [0,72; 1,40], p=0,9903) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch hinsichtlich Verschlechterung bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen BIC/FTC/TAF und der jeweiligen zVT.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es zeigte sich im Vergleich zu ABC/DTG/3TC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,76 [0,43; 1,36], p=0,3557). Im Vergleich zu DTG+FTC/TAF besteht jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, der zuungunsten von BIC/FTC/TAF ausgeprägt ist (RR [95%-KI]: 1,72 [1,05; 2,82], p=0,0302). Hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass kein einziges als schwerwiegend eingestuftes UE bei mehr als drei Patienten auftrat und sich zeichnet auch keinerlei Muster oder Häufung bestimmter Ereignisse einer Klasse abzeichnet, auf die der Unterschied zurückzuführen ist, weder unter BIC/FTC/TAF noch unter DTG+FTC/TAF. Der signifikante Unterschied zwischen den Behandlungen scheint somit auf eine Kumulation einiger geringer numerischer Unterschiede hinsichtlich einzelner PT zurückzuführen zu sein, was jedoch keine Aussage auf eine geringere Verträglichkeit unter BIC/FTC/TAF im Vergleich zu DTG+FTC/TAF erlaubt. Insgesamt wurden lediglich zwei SUE unter BIC/FTC/TAF (keines unter DTG+FTC/TAF) als mit der Studienbehandlung assoziiert eingestuft. Auch der Abgleich der Art der SUE dieser Studie mit den in der Studie GS1489 aufgetretenen Ereignissen zeigt keinerlei Häufung bestimmter Ereignisse unter BIC/FTC/TAF – ganz im Gegenteil treten lediglich vier PT unter BIC/FTC/TAF sowohl in der einen als auch der anderen Studie auf. Eine tatsächliche Assoziation der SUE mit dem zbAM erscheint vor diesem Hintergrund fraglich und ist medizinisch zudem nicht plausibel, insofern wird das Ergebnis als Zufallsbefund bewertet.

Es wird insgesamt **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 0,96 [0,55; 1,67], p=0,8884) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,34 [0,82; 2,20], p=0,2469) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Es zeigte sich im Vergleich zu ABC/DTG/3TC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,13 [0,02; 0,96], p=0,0453).

Im Vergleich zu DTG+FTC/TAF zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 3,89 [0,78; 19,42], p=0,0972).

Insgesamt wird hier ein **Hinweis auf geringen Zusatznutzen** für BIC/FTC/TAF in der Gesamtpopulation abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse bei $\geq 3\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)***

Es zeigte sich im Vergleich zu ABC/DTG/3TC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,71 [0,50; 1,00], p=0,0492). Außerdem lag hier eine Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast vor (p=0,0339). Dabei zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/mL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,59 [0,40; 0,87], p=0,0081).

Im Vergleich zu DTG+FTC/TAF zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,85 [0,62; 1,17], p=0,3149).

- **Fatigue (PT)**

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 0,71 [0,40; 1,24], p=0,2276) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,74 [0,42; 1,31], p=0,3062) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt wird hier bei Patienten mit Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/mL ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für BIC/FTC/TAF hinsichtlich Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) abgeleitet.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Es zeigte sich im Vergleich zu ABC/DTG/3TC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,86 [0,74; 0,99], p=0,0349).

Im Vergleich zu DTG+FTC/TAF zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,90 [0,78; 1,04], p=0,1492).

- **Gastroenteritis (PT)**

Es zeigte sich im Vergleich zu ABC/DTG/3TC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,69 [0,30; 1,60], p=0,3924).

Zwar zeigte sich im Vergleich zu ABC/DTG/3TC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, allerdings beruht dieser primär auf statistisch signifikanten Vorteilen bei Syphilis (PT) und Chlamydieninfektion (PT) – bei beiden PT handelt es sich um sexuell übertragbare Erkrankungen, deren Inzidenz ursächlich durch die individuelle sexuelle Aktivität der Studienteilnehmer determiniert ist und deren Zusammenhang zu einer antiretroviralen Medikation somit fraglich erscheint. Die PT werden daher als nicht nutzenbewertungsrelevant erachtet und insgesamt wird daher **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 0,81 [0,60; 1,09], p=0,1548) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,00 [0,73; 1,36], p=1,0000) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Kopfschmerz (PT)

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 0,84 [0,56; 1,27], p=0,4090) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,02 [0,67; 1,53], p=0,9409) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Schwindel (PT)

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 0,57 [0,24; 1,35], p=0,2018) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,93 [0,42; 2,08], p=0,8615) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 1,05 [0,78; 1,41], p=0,7549) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,91 [0,63; 1,33], p=0,6317) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Schlaflosigkeit (PT)

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 0,70 [0,36; 1,37], p=0,2974) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,16 [0,58; 2,34], p=0,6767) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Angst (PT)

Es zeigte sich im Vergleich zu ABC/DTG/3TC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,28 [0,59; 2,77], p=0,5361).

Im Vergleich zu DTG+FTC/TAF zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,21 [0,08; 0,55], p=0,0016).

- Depression (PT)

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 1,09 [0,49; 2,44], p=0,8258) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,12 [0,48; 2,59], p=0,7965) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Abnorme Träume (PT)

Es zeigte sich im Vergleich zu ABC/DTG/3TC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,42; 2,38], p=0,9942).

- Schlafstörung (PT)

Es zeigte sich im Vergleich zu ABC/DTG/3TC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,30 [0,08; 1,08], p=0,0661).

Es kann hier hinsichtlich Angst (PT) insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für BIC/FTC/TAF für die Gesamtpopulation abgeleitet werden.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 1,15 [0,81; 1,64], p=0,4408) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,06 [0,74; 1,52], p=0,7628) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 0,96 [0,70; 1,31], p=0,7796) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,12 [0,81; 1,54], p=0,4853) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Hautausschlag (PT)

Es zeigte sich im Vergleich zu ABC/DTG/3TC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,80 [0,38; 1,69], p=0,5617).

Allerdings besteht im Vergleich zu DTG+FTC/TAF ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,34 [0,12; 0,92], p=0,0338).

Es kann hier hinsichtlich Hautausschlag (PT) insgesamt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für BIC/FTC/TAF in der Gesamtpopulation abgeleitet werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Es zeigte sich im Vergleich zu ABC/DTG/3TC ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,74 [0,61; 0,89], p=0,0015). Im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,84 [0,69; 1,03], p=0,1004) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor.

- Diarrhoe (PT)

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 0,98 [0,65; 1,47], p=0,9174) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,96 [0,63; 1,47], p=0,8632) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Übelkeit (PT)

Es zeigte sich im Vergleich zu ABC/DTG/3TC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BIC/FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,45 [0,30; 0,66], p<0,0001).

Im Vergleich zu DTG+FTC/TAF zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,88 [0,52; 1,46], p=0,6110).

- Abdominalschmerz (PT)

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 0,56 [0,25; 1,26], p=0,1618) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 2,03 [0,77; 5,35], p=0,1512) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Erbrechen (PT)

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (OR [95%-KI]: 0,71 [0,34; 1,46], p=0,3490) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (OR [95%-KI]: 1,42 [0,64; 3,15], p=0,3865) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Dyspepsie (PT)

Es zeigte sich im Vergleich zu DTG+FTC/TAF kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,27 [0,51; 3,18], p=0,6099).

- Oberbauchschmerzen (PT)

Es zeigte sich im Vergleich zu DTG+FTC/TAF kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,03 [0,77; 5,35], p=0,1512).

- Flatulenz (PT)

Es zeigte sich im Vergleich zu DTG+FTC/TAF kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,74 [0,30; 1,81], p=0,5083).

- Obstipation (PT)

Es zeigte sich im Vergleich zu DTG+FTC/TAF kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,81 [0,32; 2,03], p=0,6571).

- Hämorrhoiden (PT)

Es zeigte sich im Vergleich zu DTG+FTC/TAF kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,51 [0,19; 1,34], p=0,1699).

Insgesamt besteht hinsichtlich Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für BIC/FTC/TAF in der Gesamtpopulation.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 1,04 [0,75; 1,45], p=0,8214) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,29 [0,94; 1,76], p=0,1150) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Arthralgie (PT)

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 0,58 [0,28; 1,20], p=0,1424) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,81 [0,81; 4,03], p=0,1487) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Rückenschmerzen (PT)

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,46; 1,91], p=0,8561) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,56 [0,27; 1,15], p=0,1126) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Vaskuläre Erkrankungen (SOC)

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 1,28 [0,59; 2,77], p=0,5361) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,27 [0,60; 2,67], p=0,5291) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Hypertonie (PT)

Es zeigte sich weder im Vergleich zu ABC/DTG/3TC (RR [95%-KI]: 2,21 [0,78; 6,28], p=0,1378) noch im Vergleich zu DTG+FTC/TAF (RR [95%-KI]: 0,81 [0,32; 2,03], p=0,6571) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Erkrankungen des Immunsystems (SOC)

Es zeigte sich im Vergleich zu ABC/DTG/3TC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,50 [0,19; 1,32], p=0,1622).

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)

Es zeigte sich im Vergleich zu DTG+FTC/TAF kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,16 [0,66; 2,04], p=0,6051).

- Lymphadenopathie (PT)

Es zeigte sich im Vergleich zu DTG+FTC/TAF kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,50; 1,83], p=0,8992).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen) (SOC)

Es zeigte sich im Vergleich zu DTG+FTC/TAF kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,59 [0,86; 2,92], p=0,1367).

- Anogenitale Warzen (PT)

Es zeigte sich im Vergleich zu DTG+FTC/TAF kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,44 [0,87; 6,84], p=0,0906).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten

Das Leitlinien-definierte Ziel der antiretroviralen Therapie ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren [31]. Sowohl die virologische als auch immunologische Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie ist somit Grundvoraussetzung für das Erreichen des elementaren Therapieziels, und entsprechend hoch ist die Bedeutung dieser beiden Parameter. Ebenfalls Leitlinien-gemäß ist dabei die zuverlässige Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg [31]. In diesem Zusammenhang sind vor allem auch die Verträglichkeit, das Langzeitsicherheitsprofil und die Adhärenz-unterstützende Convenience der Therapie und damit das subjektive, idealerweise symptomfreie Befinden des Patienten besonders wichtig. Da Nebenwirkungen – insbesondere Nebenwirkungen, die den HIV-Infizierten hinsichtlich seiner Lebensqualität maßgeblich beeinträchtigen – einen erheblichen Einfluss auf diese dringend notwendige zuverlässige Einnahme (und damit auch auf das Risiko von Resistenzen und virologischem Versagen) haben, ist auch eine Minimierung der Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie von besonderer Bedeutung für die Erreichung der Therapieziele und den dauerhaften Therapieerfolg [59, 118-124].

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde anhand von patientenrelevanten und validen Endpunkten gezeigt, dass BIC/FTC/TAF direkte patientenrelevante Vorteile im Vergleich zur zVT aufweist:

So zeigt BIC/FTC/TAF bei den Endpunkten Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen) und Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) eine zur zVT vergleichbare Wirkung und stellt somit eine hoch wirksame und relevante neue Therapieoption für HIV-infizierte Erwachsene dar.

Bei den weiteren Morbiditätsendpunkten zeigen sich bei der Symptomatik fast ausschließlich Vorteile in einzelnen Kategorien des HIV-SI unter einer Therapie mit BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT: Vorteile und somit Hinweise auf einen geringen Zusatznutzen (jeweils in der Gesamtpopulation) zeigen sich hierbei in den Analysen zu Fatigue oder Energieverlust

(Verschlechterung), Schwindelgefühl oder Benommenheit (Verbesserung) und Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (Verschlechterung); außerdem zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich Kopfschmerzen (Verbesserung/Verschlechterung). Diese Bewertung korreliert mit der verfügbaren klinischen Evidenz sowie den Real-life-Daten zu DTG und ist damit sowohl nachvollziehbar als auch belastbar: So wurde vielfach beschrieben, dass DTG (insbesondere auch in Verbindung mit ABC) häufig mit neuropsychiatrischen Nebenwirkungen assoziiert ist – hier insbesondere Schlaflosigkeit/Schlafstörungen und Schwindel [9-15, 125]. Lediglich in der Analyse zu Verändertes Aussehen des Körpers wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme zeigt sich bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥ 200 Zellen/ μL ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit dem Ausmaß gering – allerdings erscheint hier sowohl der Zusammenhang mit der CD4-Zellzahl zu Baseline als auch die Assoziation mit BIC/FTC/TAF fraglich.

Im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich aus den vorliegenden Daten weder Vorteile noch Nachteile von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT.

Die Nebenwirkungen einer Therapie sind nicht nur direkt patientenrelevant, sondern stellen in der antiretroviralen Therapie durch ihren Einfluss auf die Adhärenz auch die Basis für den virologischen und immunologischen Therapieerfolg dar; entsprechend hoch ist die Patientenrelevanz von Nebenwirkungen. Durch die bessere Verträglichkeit sinkt auch das Risiko für eine nebenwirkungsbedingte Umstellung und damit steigt die Persistenz der Therapie – dies ist insbesondere angesichts des hohen Anteils von Patienten, die ihre antiretrovirale Therapie bereits im ersten Jahr wechseln (müssen), ein relevanter Aspekt [56, 126]. Der langfristige Verbleib auf einem Regime, zumal wenn es sich um die Initialtherapie handelt, ist wichtig: Frühe und häufige Therapiewechsel schränken die noch zur Verfügung stehenden Therapieoptionen immer weiter ein; zudem erhöhen sich Komplexität und Kosten der nachfolgend eingesetzten Regime, was wiederum das Risiko der Nicht-Adhärenz steigert. Darüber hinaus zeigen Daten, dass mit zunehmender Dauer der viralen Suppression die Wahrscheinlichkeit für einen virologischen Rebound sinkt [127]. Dabei ist bei einer chronischen Erkrankung mit lebenslanger Therapie gerade auch die Langzeit-Verträglichkeit von besonderer Bedeutung – dies insbesondere bei der HIV-Infektion, da die durch HIV verursachte chronische Inflammation, eine bedeutende Rolle in der Entstehung und Progression nicht-AIDS-assoziierter Erkrankungen spielt, und HIV-Infizierte im Vergleich zur nicht-HIV-infizierten Gesamtpopulation ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assozierte Komorbiditäten aufweisen. Diese sind bei HIV-Infizierten im Vergleich zu Nicht-HIV-Infizierten häufiger und treten tendenziell früher auf [69, 128].

Auch im Hinblick auf Nebenwirkungen weist BIC/FTC/TAF Vorteile gegenüber der zVT auf: So zeigt sich hinsichtlich Therapieabbrüche aufgrund von UE ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation, desgleichen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Die klinische Relevanz der gastrointestinalen Nebenwirkungen zeigt sich hierbei in der Tatsache, dass bei zwei der vier Patienten, die die Therapie mit der zVT ABC/DTG/3TC aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben, mindestens ein Ereignis gastrointestinaler Natur waren (ein Patient brach die Therapie aufgrund einer chronischen

Pankreatitis und Steatorrhoe ab, ein weiterer Patient brach die Therapie aufgrund von Übelkeit [und generalisiertem Hautausschlag] ab). Das Ergebnis bestätigt die bereits vorliegende klinische Evidenz und erscheint damit sowohl plausibel als auch belastbar: Gastrointestinale Nebenwirkungen, darunter vor allem Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen, werden unter ABC-haltigen Arzneimitteln häufig berichtet [16, 129]. Des Weiteren besteht in der SOC Psychiatrische Erkrankungen bei dem PT Angst ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation, für den PT Hautausschlag zeigt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort besteht ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen in der Subpopulation der Patienten – mit Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/mL.

Zwar zeigte sich hinsichtlich SUE im Vergleich zur zVT DTG+FTC/TAF ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass kein einziges als schwerwiegend eingestuftes UE bei mehr als drei Patienten auftrat und dass sich keinerlei Muster oder Häufung bestimmter Ereignisse einer Klasse abzeichnet, auf die der Unterschied zurückzuführen ist, weder unter BIC/FTC/TAF noch unter DTG+FTC/TAF. Der signifikante Unterschied zwischen den Behandlungen scheint somit auf eine Kumulation einiger geringer numerischer Unterschiede hinsichtlich einzelner PT zurückzuführen zu sein, was jedoch keine Aussage auf eine geringere Verträglichkeit unter BIC/FTC/TAF im Vergleich zu DTG+FTC/TAF erlaubt. Insgesamt wurden lediglich zwei SUE unter BIC/FTC/TAF (keines unter DTG+FTC/TAF) als mit der Studienbehandlung assoziiert eingestuft. Auch der Abgleich der Art der SUE dieser Studie mit den in der Studie GS1489 aufgetretenen Ereignissen zeigt keinerlei Häufung bestimmter Ereignisse unter BIC/FTC/TAF – ganz im Gegenteil treten lediglich vier PT unter BIC/FTC/TAF sowohl in der einen als auch der anderen Studie auf. Eine tatsächliche Assoziation der SUE mit dem zbAM erscheint vor diesem Hintergrund fraglich und ist medizinisch zudem nicht plausibel. Entsprechend kann aus diesem Ergebnis kein Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet werden. Dies wird auch durch den Vorteil von BIC/FTC/TAF hinsichtlich Therapieabbrüchen aufgrund UE bestätigt.

Ableitung eines Gesamt-Zusatznutzens

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl im Hinblick auf die Morbidität (Symptomatik) als auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils deutliche Vorteile für BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT.

Hinsichtlich des wichtigsten Ziels einer antiretroviralen Therapie – virologische Suppression – weist BIC/FTC/TAF gegenüber der zVT eine vergleichbare Wirksamkeit auf und stellt somit eine hoch wirksame und relevante neue Therapieoption für HIV-infizierte Erwachsene dar, auch im Hinblick auf Immunologische Wirksamkeit.

Bei der Symptomatik zeigen sich unter BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT diverse signifikante Vorteile hinsichtlich neuropsychiatrischer Nebenwirkungen, die mit bereits verfügbarer Evidenz zur zVT klar korrelieren; dem gegenüber steht lediglich ein statistisch

signifikantes Ergebnis zuungunsten von BIC/FTC/TAF in einer Subpopulation, das nicht medizinisch nachvollziehbar oder plausibel ist. Im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil zeigen sich im Wesentlichen gastrointestinale Vorteile, die sich auch in einer geringeren Rate an Therapieabbrüchen aufgrund UE widerspiegeln.

Insgesamt erweist sich eine Therapie mit BIC/FTC/TAF als sehr gut verträglich. Der signifikante Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF hinsichtlich SUE ist nach genauer Prüfung medizinisch nicht plausibel und kann nicht als geringerer Nutzen hinsichtlich der Verträglichkeit gewertet werden: So tritt kein PT bei mehr als drei Patienten auf und die unter BIC/FTC/TAF erfassten SUE unterscheiden sich zwischen den beiden Studien zudem deutlich; des Weiteren bestätigt der signifikante Vorteil bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE die Irrelevanz der Ergebnisse bei den SUE. Insgesamt verbleiben somit ausschließlich deutliche Vorteile, die eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung und auch einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen dar.

Zusammengefasst erweist sich BIC/FTC/TAF als eine hochwirksame neue Therapieoption, die deutliche Vorteile im Hinblick auf Symptomatik und Verträglichkeit im Vergleich zur zVT aufweist. Diese Vorteile sind vor allem in den Kontext der lebenslang notwendigen Therapie zu setzen, da sie von besonderer Bedeutung für die Erreichung der Therapieziele und den dauerhaften Therapieerfolg sind.

Insgesamt wird für das zbAM in der Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Population daher ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Tabelle 4-239: Abwägung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT (ABC/DTG/3TC und DTG+FTC/TAF) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten

Zusatznutzen durch BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT	Geringerer Nutzen durch BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT
Morbidität	
<ul style="list-style-type: none"> • Verschlechterung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI) <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN • Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI) <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN • Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI) <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN • Verbesserung/Verschlechterung Kopfschmerzen (HIV-SI) <u>Gesamt:</u> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN 	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI) <u>CD4-Zellzahl zu Baseline ≥ 200 Zellen/μL:</u> Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen (Ausmaß: gering)

Zusatznutzen durch BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT	Geringerer Nutzen durch BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT
Unerwünschte Ereignisse	
<ul style="list-style-type: none"> • Therapieabbrüche aufgrund von UE <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN • Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) <u>Ausgangsviruslast <100.000 Kopien/mL:</u> Hinweis auf einen geringen ZN • Angst (PT) <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen beträchtlichen ZN • Hautausschlag (PT) <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN 	
<small>BIC=Bictegravir, CD4=Cluster of Differentiation 4, FTC=Emtricitabin, HIV-SI=HIV Symptom Index, PT=Preferred Term, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralfenamid, UE=Unerwünschtes Ereignis, ZN=Zusatznutzen, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</small>	

Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten vorliegen, die eine adäquate und belastbare Bewertung der Wirksamkeit, gesundheitsgezogenen Lebensqualität, Verträglichkeit und Sicherheit des zbAM im Vergleich zur zVT bei antiretroviral vorbehandelten Patienten erlauben, wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** für BIC/FTC/TAF abgeleitet.

ZUSAMMENFASSUNG

Tabelle 4-240: Zusatznutzenableitung – Gesamtzusammenfassung

Population	Zusatznutzenableitung
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene	Kein Zusatznutzen/Schaden

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 4-241: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
HIV=Humanes Immundefizienzvirus	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁵, Molenberghs 2010²⁶). 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 2006²⁷) 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 2006²⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

²⁵ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²⁶ 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.

²⁷ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁸ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Grundsätzlich ist die Erhebung von klinischen Endpunkten zu Mortalität und Morbidität in klinischen Studien aufgrund der großen virologischen und immunologischen Therapieerfolge seit Einführung der hochwirksamen antiretroviralen Therapie zunehmend impraktikabel. Das Fortschreiten der Erkrankung wird durch die antiretrovirale Therapie so stark verlangsamt, dass eine unverhältnismäßig lange Beobachtungszeit in klinischen Studien nötig wäre, um klinische Endpunkte wie Morbidität und Mortalität adäquat zu erfassen. Die Ereignishäufigkeiten bei normaler Studiendauer von 48 und 96 Wochen oder selbst 144 Wochen sind nicht ausreichend. Klinische Endpunkt-Studien sind vor diesem Hintergrund kaum mehr möglich: Zum einen ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis auf einem Regime zu belassen, wenn dies gegebenenfalls durch eine Therapieumstellung verhindert werden könnte, zum anderen stellen sowohl die erforderliche Studiendauer als auch die notwendige Patientenzahl praktische Hindernisse dar. Die klare Korrelation zwischen den Surrogatparametern CD4-Zellzahl und Viruslast und den entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitäts-Endpunkten ist in klinischen Studien vielfach validiert worden [18, 19]. Entsprechend werden Zulassungsstudien im HIV-Bereich seit 1997 im Grunde ausnahmslos unter Verwendung der im Folgenden beschriebenen Surrogate durchgeführt.

Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen/Versagen)

Wie auch bereits durch den G-BA und das IQWiG festgestellt, ist die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich unbestritten und der primäre Endpunkt Virologische Wirksamkeit wird in der Gesamtschau der nachfolgend aufgeführten Argumente als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ eingeschätzt [20-22]: Als Gründe für die Einschätzung des Endpunktes Viruslast als valides Surrogat stützt sich das IQWiG auf folgende Punkte:

- Arzneimittelstudien, die auf die Reduzierung der Viruslast ausgerichtet waren, führten im Behandlungsalltag zu einer dramatischen Verbesserung der Prognose für HIV-Patienten hinsichtlich Überleben und Ausbruch der Erkrankung.

- Das biologische Modell ist plausibel.
- Die Korrelation zwischen der individuellen Veränderung der Viruslast und dem Risiko für „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ ist sehr deutlich [18].
- Auch Daten auf Studienebene (Meta-Regressionen) widersprechen dieser Assoziation nicht, auch wenn eine klare Korrelation zwischen den Effekten auf das Surrogat und den Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ kaum gegeben ist. Bei diesen Studien wird der Zusammenhang wahrscheinlich durch den Einschluss vieler Nichtunterlegenheitsstudien (nahe am Nullpunkt) verwässert. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzens für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ auf Basis des Surrogats nicht quantifiziert werden.

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

Der von EMA und FDA empfohlene primäre Endpunkt in klinischen Studien zu antiretroviralen Produkten bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten ist der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze zu Woche 48 [6, 23]. Da die Patienten bei Einschluss in die Studie ein replizierendes Virus und damit eine nachweisbare Viruslast aufweisen, ist der virologische Endpunkt von Interesse der virologische Erfolg, sprich die Anzahl der Patienten, die durch die antiretrovirale Therapie virologisch supprimiert werden. Dabei hat die zeitliche Dynamik des Viruslastabfalls eine erhebliche Bedeutung: Leitlinien-gemäß sollte die Viruslast drei, bei hoher Ausgangsviruslast spätestens jedoch sechs Monate nach dem Beginn einer antiretroviralen Therapie unter der Nachweisgrenze sein, anderenfalls sollte eine Umstellung der Therapie in Betracht gezogen werden. Hintergrund dieser Empfehlung ist das bei viraler Replikation potentiell immer vorhandene Risiko einer Resistenzentwicklung: So lange das Virus repliziert und der Patient nicht virologisch supprimiert ist, können Resistenzen selektiert werden. Zudem zeigen Daten, dass die Dauerhaftigkeit einer Therapie mit der Dynamik des Viruslastabfalls korreliert: Je schneller und tiefer die Viruslast abfällt, desto dauerhaft wirksamer die Therapie [24-27]. Vor diesem Hintergrund hat Virologisches Ansprechen zu Woche 48 im Grunde eine mindestens ebenso große Bedeutung wie Virologisches Ansprechen zu Woche 96.

Antiretroviral vorbehandelte Patienten: Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen)

Anders als bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten empfiehlt die FDA in klinischen Studien zu antiretroviralen Produkten bei antiretroviral vorbehandelten, virologisch supprimierten Patienten mittlerweile den Anteil der Patienten mit einer Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze zu Woche 48 als primären Endpunkt [23]. Da die Patienten bei Einschluss in die Studie bereits virologisch supprimiert (Viruslast < Nachweisgrenze) sind, wird als virologischer Endpunkt von Interesse nicht mehr der bereits bestehende virologische Erfolg, sondern das Virologische Versagen, sprich die Anzahl der Patienten, die unter der antiretroviralen Therapie die virologische Kontrolle verlieren, betrachtet. Hintergrund der Änderung der Empfehlung zum primären Endpunkt in Umstellungsstudien mit virologisch

supprimierten Patienten ist die Tatsache, dass bei den meisten Patienten, die in diesen Studien nicht als virologischer Erfolg erfasst wurden, kein virologisches Versagen vorlag, sondern andere Gründe wie Therapieabbruch aufgrund von UE, Lost-to-follow-up oder Einverständnis zurückgezogen. Da in die zumeist nicht verblindeten Umstellungsstudien Patienten mit einem großen Interesse an einer Umstellung auf das neue Regime eingeschlossen werden, führt die primäre Betrachtung des virologischen Erfolgs vor diesem Hintergrund zu einem Bias.

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

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status; die Veränderung der CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt die Immunologische Wirksamkeit unter einer antiretroviralen Therapie. Neben dem virologischen Ansprechen, erfasst durch die Viruslast, sollte auch immer die CD4-Zellzahl untersucht und bewertet werden. Dies wird auch vom G-BA so empfohlen [28]:

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

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

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

„Effects on absolute CD4+ T-cell count, and the CD4 percentage, should always be documented, as well as response (virological response and immune recovery) by baseline CD4+ cell strata.“ [6]

Marschner et al. untersuchten [29] den Zusammenhang zwischen HI-Viruslast bzw. CD4-Zellzahl und Krankheitsprogression. Dabei zeigte sich, dass ein Anstieg der CD4-Zellzahl vs. Baseline um 100 Zellen/ μ L bis Woche 24 mit einem 60% geringeren Risiko einer Krankheitsprogression verbunden ist (95%-KI: 51%-64%, $p < 0,001$).

In einer Meta-Analyse von 15 Studien zeigen Hill et al. [30] einen signifikanten Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Veränderung von CD4-Zellzahl und patientenrelevanten Endpunkten wie „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“.

Die resultierende Korrelation zwischen Behandlungseffekt auf CD4-Zellzahl und klinischem Nutzen zeigt Abbildung 284: Behandlungen, die einen größeren Anstieg der CD4-Zellzahl bedingen, zeigen eine höhere Reduktion der Rate an klinischer Progression. Mit zwei Ausnahmen zeigen alle Studien eine Assoziation zwischen dem Anstieg der CD4-Zellzahl und einem klinischen Vorteil; das Ausmaß des klinischen Vorteils korrelierte mit der Höhe des Anstiegs der CD4-Zellzahl.

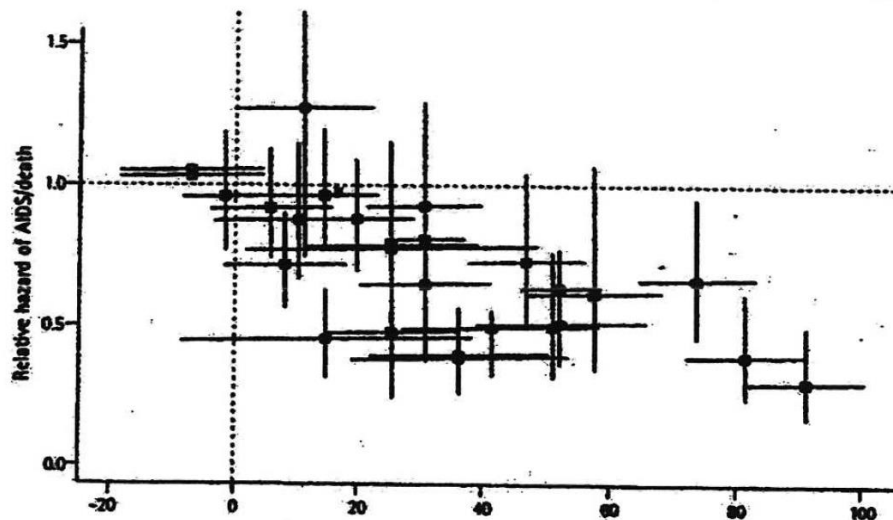


Abbildung 284: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod)

Quelle: [30]

AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom

Die CD4-Zellzahl ist ein Surrogat für den immunologischen Status, das zuverlässig die Abschätzung des individuellen Risikos, an AIDS zu erkranken, erlaubt: Generell muss ab einer CD4-Zellzahl von <200 CD4-Zellen/ μL mit zunehmender Dauer der Immunsuppression vermehrt mit dem Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen gerechnet werden. Damit ist die Dynamik des CD4-Zellanstiegs gerade zu Beginn einer antiretroviralen Therapie klinisch hochrelevant, da die Patienten bei schnellerem Anstieg der CD4-Zellzahl auch rascher oberhalb des potentiellen Risiko-Bereichs für die Entwicklung AIDS-definierender Erkrankungen liegen. Als wichtigster Immunmarker stellte die CD4-Zellzahl über lange Zeit in allen Leitlinien den primären Empfehlungsmarker für den Beginn einer antiretroviralen Therapie dar. Aufgrund der deutlichen Vorteile hinsichtlich des klinischen Outcomes sowie vor dem Hintergrund des „Treatment as Prevention“-Ansatzes wird mittlerweile in allen relevanten und auch den Deutsch-Österreichischen Leitlinien ein direkter Therapiebeginn unabhängig von der CD4-Zellzahl empfohlen [31]. Die START-Studie (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2) zeigt die klinischen Vorteile einer frühen antiretroviralen Therapie (Therapiebeginn bei >500 CD4-Zellen/ μL im Vergleich zu einem Therapiebeginn bei 350 CD4-Zellen/ μL) deutlich auf und bestätigt damit zudem einmal mehr die Validität der CD4-Zellzahl als Surrogat für das klinische Outcome [32]. Die raschere Rekonstitution des Immunsystems ist somit unabhängig von der CD4-Zellzahl zu Baseline direkt patientenrelevant.

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).

GS-US-380-1489

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, Antiretroviral Treatment-Naive Adults.

Quellen:

- Studienbericht [98]
- Registereinträge [81-84]
- Publikationen [80]
- Zusatzdokumente [130]

GS-US-380-1490

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 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults.

Quellen:

- Studienbericht [99, 100]
- Registereinträge [85-87]
- Publikationen [79]
- Zusatzdokumente [131]

GS-US-380-1844

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.

Quellen

- Studienbericht [101]
- Registereinträge [88-91]
- Zusatzdokumente [132]

GS-US-380-1878

A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults.

Quellen

- Studienbericht [102]
- Registereinträge [92-95]
- Zusatzdokumente [133]

GS-US-380-1961

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. A Phase 3, Randomized, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching to a Fixed Dose Combination (FDC) of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) from Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF), Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (E/C/F/TDF) or Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (ATV+RTV+FTC/TDF) in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women.

Quellen

- Studienbericht [103]
- Registereinträge [96, 97]
- Zusatzdokumente [134]

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.

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Juni 2018.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-201. Kombination Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen. 13. Dezember 2017.

- [3] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: Juli 2017.
- [4] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten (Ralpivirin). Stand der Information: August 2017.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-006. Kombination Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren. 16. März 2015.
- [6] European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection EMEA/CPMP/EWP/633/02; Rev 3. 2016.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 17. August 2017). Stand: 28. April 2018.
- [8] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 572. 22. Dezember 2017.
- [9] Cailhol J, Rouyer C, Alloui C, Jeantils V. Dolutegravir and neuropsychiatric adverse events: a continuing debate. *AIDS*. 2017 Sep 10;31(14):2023-4.
- [10] Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med*. 2017 Jan;18(1):56-63.
- [11] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Januar 2018.
- [12] Todd S, Rafferty P, Walker E, Hunter M, Dinsmore WW, Donnelly CM, et al. Early clinical experience of dolutegravir in an HIV cohort in a larger teaching hospital. *Int J STD AIDS*. 2017 Oct;28(11):1074-81.
- [13] Cid-Silva P, Llibre JM, Fernandez-Bargiela N, Margusino-Framinan L, Balboa-Barreiro V, Pernas-Souto B, et al. Clinical Experience with the Integrase Inhibitors Dolutegravir and Elvitegravir in HIV-infected Patients: Efficacy, Safety and Tolerance. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017 Nov;121(5):442-6.
- [14] de Boer MG, van den Berk GE, van Holten N, Orszcyn JE, Dorama W, Moha DA, et al. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. *AIDS*. 2016 Nov 28;30(18):2831-4.
- [15] van den Berk G, Orszcyn J, Blok W, van der Meche N, Regez R, Ait Moha D, et al. Unexpectedly High Rate of Intolerance for Dolutegravir in Real Life Setting. Abstract 948. CROI Boston 2016.
- [16] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Januar 2018.
- [17] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10. Juli 2017.
- [18] Hughes MD. 17: The Evaluation of Surrogate Endpoints in Practice: Experience in HIV. In: Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M, Hrsg. *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005. S. 295-321.

- [19] Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. The New England journal of medicine. 1996 Oct 10;335(15):1091-8.
- [20] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 127. 12. April 2012.
- [21] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. 16. Juni 2016.
- [22] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Tenofovirafenamid. 3. November 2016.
- [23] Food and Drug Administration. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. Guidance for Industry. Revision 1. November 2015.
- [24] Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, Jackson JB, Grimes JM, Bosch RJ, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS Clinical Trials Group Protocol 320. Ann Intern Med. 2001 Dec 4;135(11):954-64.
- [25] Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A, Pravettoni G, Caprioli S, Suter F. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000 Sep 1;25(1):36-43.
- [26] Grant PM, Tierney C, Budhathoki C, Daar ES, Sax PE, Collier AC, et al. Early virologic response to abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine during ACTG A5202. HIV Clin Trials. 2013 Nov-Dec;14(6):284-91.
- [27] Raboud JM, Montaner JS, Conway B, Rae S, Reiss P, Vella S, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. AIDS. 1998 Sep 10;12(13):1619-24.
- [28] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. 6. Mai 2004.
- [29] Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. J Infect Dis. 1998 Jan;177(1):40-7.
- [30] Hill AM, DeMasi R, Dawson D. Meta-analysis of antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death. Antivir Ther. 1998;3(3):139-45.
- [31] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 7 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 29. November 2017.
- [32] Insight Start Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. The New England journal of medicine. 2015 Aug 27;373(9):795-807.

- [33] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 265. 18. Dezember 2014.
- [34] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dolutegravir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 221. 12. Mai 2014.
- [35] Justice AC, Holmes W, Gifford AL, Rabeneck L, Zackin R, Sinclair G, et al. Development and validation of a self-completed HIV symptom index. *J Clin Epidemiol.* 2001 Dec;54 Suppl 1:S77-90.
- [36] Simpson KN, Hanson KA, Harding G, Haider S, Tawadrous M, Khachatryan A, et al. Patient reported outcome instruments used in clinical trials of HIV-infected adults on NNRTI-based therapy: a 10-year review. *Health and quality of life outcomes.* 2013 Oct 3;11:164.
- [37] Khanna D, Hays RD, Maranian P, Seibold JR, Impens A, Mayes MD, et al. Reliability and validity of the University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep 15;61(9):1257-63.
- [38] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [39] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz 100 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: Dezember 2017.
- [40] Spinner CD, Buhk T. 7. Management unerwünschter Arzneimittelwirkungen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag; 2016.
- [41] Miners A, Phillips A, Kreif N, Rodger A, Speakman A, Fisher M, et al. Health-related quality-of-life of people with HIV in the era of combination antiretroviral treatment: a cross-sectional comparison with the general population. *The Lancet HIV.* 2014;1(1):e32-e40.
- [42] Degroote S, Vogelaers D, Vandijck DM. What determines health-related quality of life among people living with HIV: an updated review of the literature. *Archives of public health = Archives belges de sante publique.* 2014;72(1):40.
- [43] Cloete A, Simbayi LC, Kalichman SC, Strebel A, Henda N. Stigma and discrimination experiences of HIV-positive men who have sex with men in Cape Town, South Africa. *AIDS care.* 2008 Oct;20(9):1105-10.
- [44] Dowshen N, Binns HJ, Garofalo R. Experiences of HIV-related stigma among young men who have sex with men. *AIDS patient care and STDs.* 2009 May;23(5):371-6.
- [45] Emler CA. Experiences of stigma in older adults living with HIV/AIDS: a mixed-methods analysis. *AIDS patient care and STDs.* 2007 Oct;21(10):740-52.
- [46] Rintamaki LS, Davis TC, Skripkauskas S, Bennett CL, Wolf MS. Social stigma concerns and HIV medication adherence. *AIDS patient care and STDs.* 2006 May;20(5):359-68.
- [47] Stutterheim SE, Pryor JB, Bos AE, Hoogendijk R, Muris P, Schaalma HP. HIV-related stigma and psychological distress: the harmful effects of specific stigma manifestations in various social settings. *AIDS.* 2009 Nov 13;23(17):2353-7.
- [48] Courtenay-Quirk C, Wolitski RJ, Parsons JT, Gomez CA, Seropositive Urban Men's Study T. Is HIV/AIDS stigma dividing the gay community? Perceptions of HIV-positive men who have sex with men. *AIDS education and prevention : official publication of the International Society for AIDS Education.* 2006 Feb;18(1):56-67.

- [49] U.S. Department of Veterans Affairs. HIV AIDS: Depression. 2011. URL: <http://www.hiv.va.gov/provider/manual-primary-care/depression.asp#S3X> (aufgerufen am: 28.04.2016).
- [50] Shahriar J, Delate T, Hays RD, Coons SJ. Commentary on using the SF-36 or MOS-HIV in studies of persons with HIV disease. Health and quality of life outcomes. 2003;1:25.
- [51] Hsiung PC, Fang CT, Chang YY, Chen MY, Wang JD. Comparison of WHOQOL-bREF and SF-36 in patients with HIV infection. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2005 Feb;14(1):141-50.
- [52] Ellert U, Kurth BM. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. 2004;Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz (47):1027–32.
- [53] 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 – Siltuximab. 4. Dezember 2014.
- [54] Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry research. 1989 May;28(2):193-213.
- [55] Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. Sleep medicine reviews. 2016 Feb;25:52-73.
- [56] Abgrall S, Ingle SM, May MT, Costagliola D, Mercie P, Cavassini M, et al. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. AIDS. 2013 Mar 13;27(5):803-13.
- [57] Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trescarichi EM, Antinori A, Gatti F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. HIV Med. 2010 Feb;11(2):104-13.
- [58] Davidson I, Beardsell H, Smith B, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, et al. The frequency and reasons for antiretroviral switching with specific antiretroviral associations: the SWITCH study. Antiviral research. 2010 May;86(2):227-9.
- [59] Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. AIDS care. 2013;25(4):400-14.
- [60] Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. AIDS. 2001 Jun 15;15(9):1181-3.
- [61] Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. Int J STD AIDS. 2004 Dec;15(12):803-10.
- [62] Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human

- immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2002 Apr 15;34(8):1115-21.
- [63] Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000 Jul 4;133(1):21-30.
- [64] Danel C, Moh R, Mingo A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet*. 2006 Jun 17;367(9527):1981-9.
- [65] Parienti JJ, Ragland K, Lucht F, de la Blanchardiere A, Dargere S, Yazdanpanah Y, et al. Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication. *Clin Infect Dis*. 2010 Apr 15;50(8):1192-7.
- [66] Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*. 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
- [67] Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS*. 2011 Jan 28;25(3):279-90.
- [68] daCosta DiBonaventura M, Gupta S, Cho M, Mrus J. The association of HIV/AIDS treatment side effects with health status, work productivity, and resource use. *AIDS care*. 2012;24(6):744-55.
- [69] Capeau J. Premature Aging and Premature Age-Related Comorbidities in HIV-Infected Patients: Facts and Hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2011 Dec;53(11):1127-9.
- [70] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. March 2018.
- [71] French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004 Aug 20;18(12):1615-27.
- [72] Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2010 Apr;10(4):251-61.
- [73] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil. 5. Dezember 2013.
- [74] Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. *Clin Infect Dis*. 2012 Feb 1;54(3):424-33.
- [75] Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, Chmiel JS, Durham MD, Palella FJ, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: incidence and implications for mortality. *AIDS*. 2012 Mar 27;26(6):721-30.

- [76] Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 1;42(3):418-27.
- [77] Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC, Jr., et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2005 Mar 4;19(4):399-406.
- [78] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
- [79] Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bicitgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Nov 4;390(10107):2073-82.
- [80] Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, et al. Bicitgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Nov 4;390(10107):2063-72.
- [81] ClinicalTrials.gov. NCT02607930 – Titel: Safety and Efficacy of Bicitgravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. 2017. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930> (aufgerufen am: 07.05.2018).
- [82] EU-CTR. 2015-004024-54 – Titel: 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 [...]. 0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54 (aufgerufen am: 07.05.2018).
- [83] WHO-ICTRP. NCT02607930 – Titel: Safety and Efficacy of Bicitgravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. 2017. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607930> (aufgerufen am: 07.05.2018).
- [84] PharmNet.Bund. 2015-004024-54 – Titel: 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, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. 0000. URL: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=21&docId=3&changebranch=true> (aufgerufen am: 07.05.2018).
- [85] ClinicalTrials.gov. NCT02607956 – Titel: Safety and Efficacy of Bicitgravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. 2017. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956> (aufgerufen am: 07.05.2018).
- [86] EU-CTR. 2015-003988-10 – Titel: 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 [...].

0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10 (aufgerufen am: 07.05.2018).
- [87] WHO-ICTRP. NCT02607956 – Titel: Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. 2017. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607956> (aufgerufen am: 07.05.2018).
- [88] ClinicalTrials.gov. NCT02603120 – Titel: 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. 2017. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120> (aufgerufen am: 07.05.2018).
- [89] EU-CTR. 2015-004025-14 – Titel: 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 [...]. 0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14 (aufgerufen am: 07.05.2018).
- [90] WHO-ICTRP. NCT02603120 – Titel: 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. 2017. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603120> (aufgerufen am: 07.05.2018).
- [91] PharmNet.Bund. 2015-004025-14 – Titel: 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. 0000. URL: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=21&docId=4&changebranch=true> (aufgerufen am: 07.05.2018).
- [92] ClinicalTrials.gov. NCT02603107 – Titel: Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. 2018. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603107> (aufgerufen am: 07.05.2018).
- [93] EU-CTR. 2015-004011-20 – Titel: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/ [...]. 0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004011-20 (aufgerufen am: 07.05.2018).
- [94] WHO-ICTRP. NCT02603107 – Titel: Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. 2018. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603107> (aufgerufen am: 07.05.2018).

- [95] PharmNet.Bund. 2015-004011-20 – Titel: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. 0000. URL: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=21&docId=2&changebranch=true> (aufgerufen am: 07.05.2018).
- [96] ClinicalTrials.gov. NCT02652624 – Titel: Safety and Efficacy of Switching to a FDC of B/F/TAF From E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FTC/TDF in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. 2018. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652624> (aufgerufen am: 07.05.2018).
- [97] WHO-ICTRP. NCT02652624 – Titel: Safety and Efficacy of Switching to a FDC of B/F/TAF From E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FTC/TDF in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. 2018. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652624> (aufgerufen am: 07.05.2018).
- [98] 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, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Interim Week 48 Clinical Study Report. GS-US-380-1489. 2017.
- [99] 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 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Interim Week 48 Clinical Study Report. GS-US-380-1490. 2017.
- [100] 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 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Interim Week 48 Clinical Study Report Amendment. GS-US-380-1490. 2017.
- [101] Gilead Sciences 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. Interim Week 48 Clinical Study Report. GS-US-380-1844. 2017.
- [102] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. Interim Week 48 Clinical Study Report. GS-US-380-1878. 2017.
- [103] Gilead Sciences 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. A Phase 3, Randomized, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching to a Fixed Dose Combination (FDC) of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) from Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide

- (E/C/F/TAF), Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (E/C/F/TDF) or Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (ATV+RTV+FTC/TDF) in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. Interim Week 48 Clinical Study Report. GS-US-380-1961. 2018.
- [104] European Medicines Agency. Assessment report: Eviplera. International non-proprietary name: emtricitabine / rilpivirine / tenofovir disoproxil. Procedure No: EMEA/H/C/002312/II/0021. 2013.
- [105] Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis.* 2013 Jun;56(11):1637-45.
- [106] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014.
- [107] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 39. 28. September 2017.
- [108] Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA.* 2016 Jul 12;316(2):191-210.
- [109] Grossman HA, Sullivan PS, Wu AW. Quality of life and HIV: current assessment tools and future directions for clinical practice. *The AIDS reader.* 2003 Dec;13(12):583-90, 95-7.
- [110] Rockstroh JK. 1. Einleitung. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. *HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag*; 2016.
- [111] Hoffmann C. 6.4.1. Ziele einer Dauertherapie. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. *HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag*; 2016.
- [112] U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.0. November 2014.
- [113] Hoffmann C, Noah C. 6.11. Monitoring der ART. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. *HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag*; 2016.
- [114] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil. 5. Juli 2012.
- [115] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie der HIV-1-Infektion, konsentiert* Version vom 4. März 2010.
- [116] Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, Angarano G, Gori A, Quirino T, et al. Discontinuation of Initial Antiretroviral Therapy in Clinical Practice: Moving Toward Individualized Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 Mar 1;71(3):263-71.
- [117] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung (VerfO): Änderung der Anlage I und II zum 5. Kapitel. 16. März 2018.

- [118] Airolidi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C, et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence*. 2010;4:115-25.
- [119] Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS*. 2010 Nov 27;24(18):2835-40.
- [120] Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS*. 2001 Jul 27;15(11):1369-77.
- [121] Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S, et al. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-Infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. *AIDS patient care and STDs*. 2010 Feb;24(2):87-96.
- [122] Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009 Feb 15;48(4):484-8.
- [123] Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS One*. 2012;7(2):e31591.
- [124] Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2004 Jul 1;36(3):808-16.
- [125] Hill AM, Mitchell N, Hughes S, Pozniak AL. Risks of cardiovascular or central nervous system adverse events and immune reconstitution inflammatory syndrome, for dolutegravir versus other antiretrovirals: meta-analysis of randomized trials. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018 Mar;13(2):102-11.
- [126] Elzi L, Erb S, Furrer H, Ledergerber B, Cavassini M, Hirschel B, et al. Choice of Initial Combination Antiretroviral Therapy in Individuals With HIV Infection: Determinants and Outcomes. *Arch Intern Med*. 2012 Sep 24;172(17):1313-21.
- [127] Rosenblum M, Deeks SG, van der Laan M, Bangsberg DR. The risk of virologic failure decreases with duration of HIV suppression, at greater than 50% adherence to antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2009;4(9):e7196.
- [128] Kendall CE, Wong J, Taljaard M, Glazier RH, Hogg W, Younger J, et al. A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario. *BMC Public Health*. 2014;14:161.
- [129] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: Juli 2016.
- [130] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – 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, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. GS-US-380-1489. 2017.
- [131] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – 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 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. GS-US-380-1490. 2017.
- [132] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – 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. GS-US-380-1844. 2017.
- [133] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. GS-US-380-1878. 2017.
- [134] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – 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. A Phase 3, Randomized, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching to a Fixed Dose Combination (FDC) of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) from Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF), Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (E/C/F/TDF) or Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (ATV+RTV+FTC/TDF) in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. GS-US-380-1961. 2018.
- [135] Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006 Oct;94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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 ²⁹] – 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

²⁹ 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 zbAM**BIC/FTC/TAF**

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zbAM unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-242, Tabelle 4-243 und Tabelle 4-244 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert.

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	7. Mai 2018
Zeitsegment	1947 bis 2018, 4. Mai
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [135]

Tabelle 4-242 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute:
7. Mai 2018

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp acquired immune deficiency syndrome/ or exp Human immunodeficiency virus infection/ or exp Human immunodeficiency virus/	438.459
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	524.304
3	1 or 2	525.881
4	(1611493-60-7 or 1807988-02-8).rn.	40
5	exp bictegravir plus emtricitabine plus tenofovir alafenamide/ or exp bictegravir/	49
6	(bictegravir* or GS-9883* or GS9883* or (bictegravir* and emtricitabin* and tenofovir* alafenamid*) or biktarvy*).mp.	53
7	4 or 5 or 6	53
8	3 and 7	53
9	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1.562.342
10	8 and 9	12

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	7. Mai 2018
Zeitsegment	1946 to present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [135]

Tabelle 4-243 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 bis heute: 7. Mai 2018

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/ or exp HIV/	294.203
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworbt* immun*).mp.	391.131
3	1 or 2	395.867
4	(bictegravir* or GS-9883* or GS9883* or (bictegravir* and emtricitabin* and tenofovir* alafenamid*) or biktarvy*).mp.	0
5	(1611493-60-7 or 1807988-02-8).rn. or (1611493-60-7 or 1807988-02-8).mp.	16
6	4 or 5	16
7	3 and 6	16
8	(randomized or placebo).mp. or randomized controlled trial.pt.	797.213
9	7 and 8	4

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2018
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	7. Mai 2018
Zeitsegment	1991 to present
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-244 (Anhang): Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 7. Mai 2018

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/or exp HIV/	8.717
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* defi#ienc* syndrom*or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	22.370
3	1 or 2	22.481
4	(bictegravir* or GS-9883* or GS9883* or (bictegravir* and emtricitabin* and tenofovir* alafenamid*) or biktarvy*).mp.	0
5	(1611493-60-7 or 1807988-02-8).mp.	11
6	4 or 5	11
7	3 and 6	11

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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 zbAM**BIC/FTC/TAF**

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zbAM erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Selektion erfolgte entsprechend der Teilpopulationen für antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte erwachsene Patienten getrennt. Die Suche in dem Portal [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) wurde über die Advanced Search-Funktion durchgeführt.

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	7. Mai 2018
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND acquired immunodeficiency syndrome OR hiv infection [Condition] AND bictegravir OR bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide OR GS-9883 OR GS9883 OR biktarvy [Intervention]
Treffer	15

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	7. Mai 2018
Suchstrategie	bictegravir OR biktaryv OR GS-9883 OR 1611493-60-7 OR 1807988-02-8
Treffer	16

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	7. Mai 2018
Suchstrategie	bictegravir OR biktaryv OR GS-9883 OR 1611493-60-7 OR 1807988-02-8 OR "bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide"
Treffer	7

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	7. Mai 2018
Suchstrategie	<p>(((((FT=?bictegravir? OR (ASUINN=?"bictegravir"? OR ASUSUPPCODE=?"bictegravir"? OR ASUODESCNAME=?"bictegravir"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"bictegravir"? OR MEDPROD:MPNAME=?"bictegravir"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"bictegravir"?)) OR ASUCASNR=?"1807988-02-8"? OR ASUCASNR=?"1611493-60-7"? OR (MEDPROD:MPCODE=?"GS-9883"? OR MEDPROD:MPNAME=?"GS-9883"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"GS-9883"?)) OR (ASUINN=?"GS-9883"? OR ASUSUPPCODE=?"GS-9883"? OR ASUODESCNAME=?"GS-9883"?)) OR FT=?GS-9883?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"biktaryv"? OR MEDPROD:MPNAME=?"biktaryv"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"biktaryv"?))</p> <p>Suche nach: <input <input="" in="" style="width: 100px;" type="text" value=" Textfelder "/></p> <p><input style="width: 30px;" type="button" value=" ODER "/> <input <input="" in="" style="width: 100px;" type="text" value=" Active substance "/></p> <p><input style="width: 30px;" type="button" value=" ODER "/> <input <input="" in="" style="width: 100px;" type="text" value=" Product name/code "/></p> <p><input style="width: 30px;" type="button" value=" ODER "/> <input <input="" in="" style="width: 100px;" type="text" value=" CAS-number "/></p> <p><input style="width: 30px;" type="button" value=" ODER "/> <input <input="" in="" style="width: 100px;" type="text" value=" CAS-number "/></p> <p><input style="width: 30px;" type="button" value=" ODER "/> <input <input="" in="" style="width: 100px;" type="text" value=" Product name/code "/></p> <p><input style="width: 30px;" type="button" value=" ODER "/> <input <input="" in="" style="width: 100px;" type="text" value=" Active substance "/></p> <p><input style="width: 30px;" type="button" value=" ODER "/> <input <input="" in="" style="width: 100px;" type="text" value=" Textfelder "/></p> <p><input style="width: 30px;" type="button" value=" ODER "/> <input <input="" in="" style="width: 100px;" type="text" value=" Product name/code "/></p>
Treffer	4

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Es wurden keine Publikationen anhand des Volltextes ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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 4-245 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registerinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registerinträge Tabelle 4-10
Clinicaltrials.gov	15	13 (Laufende Nr. 1-13)	2
WHO-ICTRP	16	14 (Laufende Nr. 14-27)	2
EU-CTR	7	5 (Laufende Nr. 28-32)	2
PharmNet.Bund	4	3 (Laufende Nr. 33-35)	1
Summe	$\Sigma=42$	$\Sigma=35$	$\Sigma=7$

Tabelle 4-246 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT02275065	Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9883 in HIV-1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275065	A2 Falsche Intervention
(2)	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694	A2 Falsche Intervention
(3)	NCT02400307	Pharmacokinetics of GS-9883 in Adults With Normal and Impaired Renal Function. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400307	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(4)	NCT02603107	Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603107	A1 Falsche Population
(5)	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120	A1 Falsche Population
(6)	NCT02652624	Safety and Efficacy of Switching to a FDC of B/F/TAF From E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FTC/TDF in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652624	A1 Falsche Population
(7)	NCT02881320	B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents and Children. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02881320	A1 Falsche Population
(8)	NCT03110380	Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110380	A1 Falsche Population
(9)	NCT03348163	(mo)BETTA Trial in Transwomen for Optimization of ART. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348163	A1 Falsche Population
(10)	NCT03405935	A Study to Evaluate Switching From an E/C/F/TAF FDC Regimen or a TDF Containing Regimen to B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405935	A5 Keine RCT
(11)	NCT03472326	Efficacy of GS-9131 Functional Monotherapy in HIV-1-Infected Adults Failing a Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitor-Containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472326	A2 Falsche Intervention
(12)	NCT03499483	A Phase IV Open-label Evaluation of Safety, Tolerability, and Acceptability of a Fixed-dose Formulation of Bictegravir, Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) for Non-occupational Prophylaxis Following Potential Exposure to HIV-1. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499483	A1 Falsche Population
(13)	NCT03502005	Efficacy, Safety & Tolerability of Switching EFV/TDF/FTC to BIC/FTC/TAF in Virologically Suppressed Adults With HIV-1. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502005	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
WHO-ICTRP			
(14)	EUCTR2016-002345-39-Outside-EU/EEA	This study will test an experimental drug named GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) for the possible treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection in children and adolescents. The purpose of this study is to determine the concentration of GS-9883 in your child's body, and confirm the safety, tolerability and dose of GS-9883/F/TAF in HIV-1 infected, virologically suppressed adolescents (12 to < 18 years of age) and children (6 to < 12 years of age). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002345-39-Outside-EU/EEA	A1 Falsche Population
(15)	NCT02275065	Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9883 in HIV-1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275065	A2 Falsche Intervention
(16)	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694	A2 Falsche Intervention
(17)	NCT02400307	Pharmacokinetics of GS-9883 in Adults With Normal and Impaired Renal Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400307	A2 Falsche Intervention
(18)	NCT02603107	Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603107	A1 Falsche Population
(19)	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603120	A1 Falsche Population
(20)	NCT02652624	Safety and Efficacy of Switching to a FDC of B/F/TAF From E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FDC/TDF in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652624	A1 Falsche Population
(21)	NCT02881320	B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents and Children. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02881320	A1 Falsche Population
(22)	NCT03110380	Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110380	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(23)	NCT03348163	(mo)BETTA Trial in Transwomen for Optimization of ART. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03348163	A1 Falsche Population
(24)	NCT03405935	A Study to Evaluate Switching From an E/C/F/TAF FDC Regimen or a TDF Containing Regimen to B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405935	A5 Keine RCT
(25)	NCT03472326	Efficacy of GS-9131 Functional Monotherapy in HIV-1-Infected Adults Failing a Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitor-Containing Regimen. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472326	A2 Falsche Intervention
(26)	NCT03499483	A Phase IV Open-label Evaluation of Safety, Tolerability, and Acceptability of a Fixed-dose Formulation of Bictegravir, Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) for Non-occupational Prophylaxis Following Potential Exposure to HIV-1. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03499483	A1 Falsche Population
(27)	NCT03502005	Efficacy, Safety & Tolerability of Switching EFV/TDF/FTC to BIC/FTC/TAF in Virologically Suppressed Adults With HIV-1. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502005	A5 Keine RCT
EU-CTR			
(28)	2015-004011-20	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/ [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004011-20	A1 Falsche Population
(29)	2015-004025-14	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of G [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14	A1 Falsche Population
(30)	2016-002345-39	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infect [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002345-39	A1 Falsche Population
(31)	2017-000308-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and Either Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide or Emtricitabine/Tenofovir D [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000308-17	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(32)	2017-003428-61	A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate Switching from an Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed-Dose Combination Regimen or a Tenofovir Disoproxil Fumarate [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003428-61	A5 Keine RCT
PharmNet.Bund			
(33)	2015-004011-20	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(34)	2015-004025-14	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of GS-9883/F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(35)	2017-000308-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and Either Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide or Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Tabelle 4-247 (Anhang): Überblick der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-10
Clinicaltrials.gov	15	12 (Laufende Nr. 36-47)	3
WHO-ICTRP	16	13 (Laufende Nr. 48-60)	3
EU-CTR	7	5 (Laufende Nr. 61-65)	2
PharmNet.Bund	4	2 (Laufende Nr. 66-67)	2
Summe	$\Sigma=42$	$\Sigma=32$	$\Sigma=10$

Tabelle 4-248 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(36)	NCT02275065	Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9883 in HIV-1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275065	A2 Falsche Intervention
(37)	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694	A2 Falsche Intervention
(38)	NCT02400307	Pharmacokinetics of GS-9883 in Adults With Normal and Impaired Renal Function. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400307	A2 Falsche Intervention
(39)	NCT02607930	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930	A1 Falsche Population
(40)	NCT02607956	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956	A1 Falsche Population
(41)	NCT02881320	B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents and Children. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02881320	A1 Falsche Population
(42)	NCT03110380	Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110380	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(43)	NCT03348163	(mo)BETTA Trial in Transwomen for Optimization of ART. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348163	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(44)	NCT03405935	A Study to Evaluate Switching From an E/C/F/TAF FDC Regimen or a TDF Containing Regimen to B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405935	A5 Keine RCT
(45)	NCT03472326	Efficacy of GS-9131 Functional Monotherapy in HIV-1-Infected Adults Failing a Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitor-Containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472326	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(46)	NCT03499483	A Phase IV Open-label Evaluation of Safety, Tolerability, and Acceptability of a Fixed-dose Formulation of Bictegravir, Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) for Non-occupational Prophylaxis Following Potential Exposure to HIV-1. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499483	A1 Falsche Population
(47)	NCT03502005	Efficacy, Safety & Tolerability of Switching EFV/TDF/FTC to BIC/FTC/TAF in Virologically Suppressed Adults With HIV-1. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502005	A5 Keine RCT
WHO-ICTRP			
(48)	EUCTR2016-002345-39-Outside-EU/EEA	This study will test an experimental drug named GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) for the possible treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection in children and adolescents. The purpose of this study is to determine the concentration of GS-9883 in your child's body, and confirm the safety, tolerability and dose of GS-9883/F/TAF in HIV-1 infected, virologically suppressed adolescents (12 to < 18 years of age) and children (6 to < 12 years of age). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002345-39-Outside-EU/EEA	A1 Falsche Population
(49)	NCT02275065	Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9883 in HIV-1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275065	A2 Falsche Intervention
(50)	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694	A2 Falsche Intervention
(51)	NCT02400307	Pharmacokinetics of GS-9883 in Adults With Normal and Impaired Renal Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400307	A2 Falsche Intervention
(52)	NCT02607930	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607930	A1 Falsche Population
(53)	NCT02607956	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607956	A1 Falsche Population
(54)	NCT02881320	B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents and Children. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02881320	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(55)	NCT03110380	Switching to a Fixed Dose Combination of Bicitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110380	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(56)	NCT03348163	(mo)BETTA Trial in Transwomen for Optimization of ART. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03348163	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(57)	NCT03405935	A Study to Evaluate Switching From an E/C/F/TAF FDC Regimen or a TDF Containing Regimen to B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405935	A5 Keine RCT
(58)	NCT03472326	Efficacy of GS-9131 Functional Monotherapy in HIV-1-Infected Adults Failing a Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitor-Containing Regimen. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472326	A2 Falsche Intervention
(59)	NCT03499483	A Phase IV Open-label Evaluation of Safety, Tolerability, and Acceptability of a Fixed-dose Formulation of Bicitegravir, Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) for Non-occupational Prophylaxis Following Potential Exposure to HIV-1. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03499483	A1 Falsche Population
(60)	NCT03502005	Efficacy, Safety & Tolerability of Switching EFV/TDF/FTC to BIC/FTC/TAF in Virologically Suppressed Adults With HIV-1. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502005	A5 Keine RCT
EU-CTR			
(61)	2015-003988-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infect [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10	A1 Falsche Population
(62)	2015-004024-54	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretrovira [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54	A1 Falsche Population
(63)	2016-002345-39	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infect [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002345-39	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(64)	2017-000308-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and Either Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide or Emtricitabine/Tenofovir D [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000308-17	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(65)	2017-003428-61	A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate Switching from an Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed-Dose Combination Regimen or a Tenofovir Disoproxil Fumarate [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003428-61	A5 Keine RCT
PharmNet.Bund			
(66)	2015-004024-54	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(67)	2017-000308-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and Either Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide or Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 07.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-249 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 4-249 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-249 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS1489

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b		Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bei HIV-infizierten, antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, doppel-blind, multizentrisch, randomisiert, aktiv-kontrolliert, parallel; Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zusammenfassung der zwei Änderungen des ursprünglichen Protokolls vom 21. Oktober 2015.</p> <p>Amendment 0.1 Vereinigtes Königreich, 18. Dezember 2015 Klärung, dass die Studienbehandlung verweigert wird, wenn Patient Abbruchkriterien erfüllt</p> <p>Amendment 0.1 Frankreich, 12. Februar 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Änderungen aus dem globalen Amendment (siehe unten) wurden aufgenommen • Einschluss einer Anleitung zur Handhabung potentieller Fälle von Uveitis posterior <p>Amendment 1, 19. Februar 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Einschlusskriterien: Eignung von Lokallabor-Ergebnissen zur Screening-Genotypisierung und HLA-B*5701 Ergebnissen • Klarstellung von Kriterien für Behandlungsabbruch und Handhabung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von Labor-Toxizität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss einer Anleitung der Handhabung von potentieller hepatobiliärer Toxizität <p>Amendment 1.1 Vereinigtes Königreich, 25. März 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Änderungen aus dem globalen Amendment 1 wurden aufgenommen • Die Beschreibung der Studiendauer wurde durchgängig geändert, um den verblindeten Behandlungszeitraum zu definieren • Anpassung der Einschlusskriterien: Eignung von Lokallabor-Ergebnissen zur Screening-Genotypisierung und HLA-B*5701 Ergebnissen • Einschluss einer Anleitung zur Handhabung von potentieller hepatobiliärer Toxizität • Hinzunahme von tertiären Zielen und Endpunkten in der Erweiterungsphase-Phase <p>Amendment 2, 19. Oktober 2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung der Dauer der randomisierten Phase von 96 Wochen zu 144 Wochen Behandlung • Überarbeitung der sekundären Ziele und Endpunkte um Woche 144 einzuschließen • Hinzunahme einer Erweiterungsphase, in der Patienten die Fixkombination BIC/FTC/TAF erhalten • Überarbeitung der Vor- und Begleitmedikationen • Hinzunahme von HBV- und HCV-Serumtests zu Woche 48 und alle 48 Wochen nach Woche 48 • Überarbeitung der Anforderungen bei der Berichterstattung durch Gilead • Überarbeitung der Definition spezieller Situationen • Hinzunahme von PBMC-Messung zu Woche 132 in der PBMC-Substudie • Überarbeitung der Biomarker Analyse <p>Amendment 2.1 Vereinigtes Königreich und Frankreich, 3. November 2016: Die Änderungen entsprechen den oben beschriebenen Änderungen in Amendment 2</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden übernommen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste • Alter ≥ 18 Jahre • Antiretroviral naiv; ausgenommen, der Gebrauch von PrEP oder PEP bis zu einem Monat vor Screening • Plasma HIV-1-RNA Level ≥ 500 Kopien/mL zum Screening • Normales EKG; anderenfalls musste der Prüfarzt bestätigen, dass die Abweichung nicht klinisch relevant ist • Adäquate Nierenfunktion: $eGFR_{CG} \geq 50$ mL/min gemäß Cockcroft-Gault Formel. • Lebertransaminasen (AST und ALT ≤ 5 x ULN) • Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5$ mg/dL oder normales direktes Bilirubin • Adäquate hämatologische Funktion (absolute Zahl neutrophiler Granulozyten $\geq 750/mm^3$; Thrombozyten $\geq 50.000/mm^3$; Hämoglobin $\geq 8,5$ g/dL) • Serum-Amylase ≤ 5 x ULN (Patienten mit Serum-Amylase > 5 x ULN blieben geeignet falls Serumlipase ≤ 5 x ULN war) • Gebärfähige Frauen stimmten zu, ab dem Screening für die Dauer der Studienbehandlung und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung hochwirksame Verhütungsmethoden zu verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuell abstinert. <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden nutzten, müssen diese Methode für mindestens drei Monate vor Studienbehandlung verwendet haben • Männliche Patienten müssen zustimmen, eine im Protokoll spezifizierte Verhütungsmethode während heterosexueller Aktivitäten während der Studiendauer und bis 90 Tage nach Beendigung der Studienmedikation zu verwenden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Männliche Patienten müssen zustimmen, von Spermaspenden von dem Tag der ersten Einnahme der Studienmedikation bis mindestens 90 Tage nach der letzten Einnahme abzusehen • Lebenserwartung ≥ 1 Jahr • Genotypischer Resistenztest zum Screening musste Sensitivität auf FTC, TFV, 3TC und ABC gezeigt haben • Negativer Screeningtest auf HLA-B*5701 Allel <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose eines AIDS-definierendes Ereignisses (CDC Klasse C; im CSR beschrieben als Stage 3 HIV-related Opportunistic Illness) innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Dekompensierte Zirrhose (d. h. Aszites, Enzephalopathie, etc.) • Behandlung mit Immunsuppressiva oder Chemotherapie innerhalb 3 Monate vor Screening oder in der Erwartung, diese Behandlungen oder systemische Steroide während der Studie zu erhalten • Aktueller Alkohol- oder Substanzgebrauch, der nach Meinung des Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt • Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem Screening) oder bestehende Malignität außer kutanes KS, Basalzellkarzinom oder reseziertes, nicht-invasives kutanes Plattenepithelkarzinom. Patienten mit kutanem KS waren geeignet, durften allerdings innerhalb 30 Tage vor Baseline keine systemische Therapie für KS erhalten, und es durfte auch nicht erwartet werden, dass sie während der Studie eine systemische Therapie benötigen • Aktive, ernste Infektionen (andere als HIV-1-Infektion), die parenterale antibiotische oder antimykotische Therapien innerhalb 30 Tage vor Baseline erfordern • Teilnahme in einer anderen klinischen Studie ohne vorheriges Einverständnis des Sponsors war während der Teilnahme an dieser Studie verboten • Jegliche andere klinische Umstände oder vorherige Therapie, die den Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation														
		<p>nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für die Studie oder unfähig, die Dosierungsanforderungen einzuhalten, gemacht hätten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche bekannte Allergie gegen Inhaltsstoffen von BIC/FTC/TAF oder ABC/DTG/3TC Tabletten • Stillende Frauen • Positiver Serum-Schwangerschaftstest (gebärfähige Frauen) • Belegte akute Hepatitis in den letzten 30 Tagen vor Studieneintritt • Chronische Hepatitis-B-Virusinfektion • Aktive Tuberkuloseinfektion • Erhalt einer andauernden Therapie mit einem der folgenden Medikamente, einschließlich der Medikamente, die nicht zusammen mit FTC, TAF, BIC, DTG, ABC und 3TC eingenommen werden sollten <table border="1" data-bbox="887 965 1390 1659"> <thead> <tr> <th data-bbox="887 965 1157 1032">Medikamentenklasse</th> <th data-bbox="1157 965 1390 1032">Verbotene Wirkstoffe^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="887 1032 1157 1077">Antiarrhythmika</td> <td data-bbox="1157 1032 1390 1077">Dofetilide</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1077 1157 1205">Antikonvulsiva</td> <td data-bbox="1157 1077 1390 1205">Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1205 1157 1391">Antiretrovirale Substanzen</td> <td data-bbox="1157 1205 1390 1391">Jegliche antiretrovirale Substanz, die nicht Teil der Studienmedikation ist</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1391 1157 1458">Mittel gegen Mykobakterien</td> <td data-bbox="1157 1391 1390 1458">Rifampin, Rifapentin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1458 1157 1585">Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen</td> <td data-bbox="1157 1458 1390 1585">Cisaprid</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1585 1157 1659">Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung</td> <td data-bbox="1157 1585 1390 1659">Johanniskraut, Echinacea</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 30 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen</p>	Medikamentenklasse	Verbotene Wirkstoffe ^a	Antiarrhythmika	Dofetilide	Antikonvulsiva	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin	Antiretrovirale Substanzen	Jegliche antiretrovirale Substanz, die nicht Teil der Studienmedikation ist	Mittel gegen Mykobakterien	Rifampin, Rifapentin	Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen	Cisaprid	Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung	Johanniskraut, Echinacea
Medikamentenklasse	Verbotene Wirkstoffe ^a															
Antiarrhythmika	Dofetilide															
Antikonvulsiva	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin															
Antiretrovirale Substanzen	Jegliche antiretrovirale Substanz, die nicht Teil der Studienmedikation ist															
Mittel gegen Mykobakterien	Rifampin, Rifapentin															
Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen	Cisaprid															
Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung	Johanniskraut, Echinacea															
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	122 Studienzentren in 9 Ländern; Belgien (2), Kanada (8), Dominikanische Republik (1), Frankreich (6), Deutschland (3), Italien (3), Spanien (10), Vereinigtes Königreich (8), Vereinigte Staaten (81)														
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	Randomisierte Phase: <u>BIC/FTC/TAF-Gruppe:</u>														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) + Placebo einmal täglich oral unabhängig von den Mahlzeiten <u>ABC/DTG/3TC-Gruppe:</u> ABC/DTG/3TC (600/50/200 mg) + Placebo einmal täglich oral unabhängig von den Mahlzeiten Erweiterungsphase: BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) einmal täglich oral unabhängig von den Mahlzeiten, zu ungefähr der gleichen Tageszeit
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	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Bewertung der Wirksamkeit von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC anhand des Erreichens von HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> Bestimmung der Wirksamkeit, Sicherheit und Toleranz der beiden Studienbehandlungen zu den Wochen 48, 96 und 144 Bestimmung der Sicherheit der beiden Studienbehandlungen mittels der prozentualen Veränderung des Baseline-Wertes der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule zu den Wochen 48, 96 und 144
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtzahl von 600 Patienten wurde im Verhältnis von 1:1 den beiden Behandlungsgruppen zugewiesen um mit einer Power von mindestens 95%, eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 12% hinsichtlich der Differenz der Response Raten (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL gemäß dem FDA Snapshot- Algorithmus) zu Woche 48 zwischen den beiden Behandlungsgruppen, zu zeigen. Es wurde angenommen, dass beide Behandlungsgruppen eine Response Rate von 91% (basierend auf den Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111), eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 12% und ein 1-seitiges 0,025-Signifikanzlevel hatten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es erfolgten zwei Zwischenanalysen durch ein unabhängiges Daten-Monitoring Komitee (IDMC). Die erste Zwischenanalyse erfolgte, nachdem die ersten 50% der Patienten die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienvisite in Woche 12 abgeschlossen oder die Studienbehandlung abgebrochen haben. Die zweite Zwischenanalyse erfolgte, nachdem der alle Patient die Studienvisite in Woche 24 abgeschlossen oder die Studienbehandlung abgebrochen hat. Bei den Zwischenanalysen wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und der Studienfortschritt untersucht.</p> <p>Es wurde keine formale Stoppregel für die Sicherheit verwendet, jedoch wurde klinisch geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen Studienbehandlung und Art, Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse und einem vorzeitigen Studienabbruch gab.</p> <p>Es ist nicht beabsichtigt, die Studie vorzeitig zu stoppen. Für die beiden Zwischenanalysen wurde ein Alpha Bestrafung von 0,00001 verwendet, deshalb ergibt sich für den primären Endpunkt ein Alpha Level von 0,04998.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 und wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV-1 RNA (≤ 100.000 Kopien/mL, > 100.000 Kopien/mL zu ≤ 400.000 Kopien/mL, oder > 400.000 Kopien/mL) • CD4-Zellzahl (< 50 Zellen/μL, 50-199 Zellen/μL, oder ≥ 200 Zellen/μL) <p>beim Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (USA, nicht USA) <p>bei Randomisierung</p>
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	Zuteilung einer individuellen Patientennummer nach der Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS/IWRS.
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?	IVRS/IWRS durch Bracket (USA)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b)	Randomisierte Phase:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Erweiterungsphase: a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Double-dummy-Design Keine beabsichtigte Ähnlichkeit der Interventionen. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde in jeder Gruppe eine aktive (BIC/FTC/TAF oder ABC/DTG/3TC) und eine Placebo-Tablette gegeben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Populationen <u>Randomisiertes Analyse-Set</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden <u>Full-Analysis-Set (FAS)</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen); die Analyse erfolgte entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe <u>Per Protokoll (PP)-Set</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keine schweren Protokollverletzungen begangen haben (sekundäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen); Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation <u>Safety-Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen); Daten wurden bis 30 Tage nach Medikamenten-Einnahme gesammelt; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation <u>Pharmakokinetik (PK) Substudie Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden, der PK Substudie zugewiesen wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine intensive PK-Konzentrationsbeobachtung eines Analyten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(BIC, FTC, TAF, ABC, DTG, 3TC) vorlag (primäres Analyse-Set für detaillierte PK-Analysen)</p> <p><u>PK Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und für die mindestens eine Konzentrationsbeobachtung eines Analyten (BIC, FTC, TAF, ABC, DTG, 3TC) vorliegt (primäres Analyse-Set für generelle PK-Analyse)</p> <p><u>Hüft-DXA-Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Hüft-Knochendichte-Wert zu Baseline haben (primäres Analyse-Set für Hüft-Knochendichte-Analyse)</p> <p><u>Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-Knochendichte-Wert zu Baseline haben (primäres Analyse-Set für Wirbelsäulen-DXA-Analysen)</p> <p>Fehlende Werte In der Regel werden fehlende Werte nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Demografie und Baseline Charakteristika Darstellung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stichprobengröße • Mittelwert • Standardabweichung • Median • 1. Quartil • 3. Quartil • Minimum • Maximum <p>für kontinuierliche Daten, und Anzahl und Prozent für kategoriale Daten. Für kategoriale Daten wurde zum Vergleich der Behandlungsgruppen ein Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet. Bei kontinuierlichen Daten wurde dazu ein 2-seitiger Wilcoxon Rangsummen Test verwendet.</p> <p>Wirksamkeitsanalyse Primäre Analyse basierend auf dem FAS-Set,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sekundäre Analyse basierend auf dem Per Protokoll-Set</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL in Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus.</p> <p>Analysefenster für Woche 48: Tag 295 bis inklusive Tag 378</p> <p>Snapshot-Algorithmus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virologisches Ansprechen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert <50 Kopien/mL im Woche 48-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag • Virologisches Versagen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert \geq50 Kopien/mL im Woche 48-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag; oder die keinen HIV-1-RNA-Wert im Woche 48-Analysefenster während der Behandlung hatten, aufgrund: <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapieabbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit ○ Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlende Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war \geq50 Kopien/mL • Keine virologischen Daten im Woche 48-Analysefenster: Patienten die keine HIV-1-RNA-Werte während Behandlung im Woche 48-Analysefenster hatten, aufgrund: <ul style="list-style-type: none"> ○ Studienbehandlung wurde aufgrund von UE oder Tod abgebrochen (unabhängig vom letzten HIV-1-RNA-Wert) ○ Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod und fehlende Wirksamkeit (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up, umgezogen) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war <50 Kopien/mL ○ Fehlende Werte im Analysefenster, aber in Studie verbleibend <p>Prüfen auf Nichtunterlegenheit zur 12% Grenze mittels konventionellem 95%-KI-Ansatz. Der Punktschätzer für den Behandlungsunterschied und zugehöriges zweiseitiges 95,002%-KI wurde durch Normal-Approximation basierend auf</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>stratifizierten Mantel-Haenszel Proportionen, mit Stratum HIV-1-RNA (Level: ≤ 100.000 oder > 100.000 Kopien/mL) und Region (USA oder nicht USA) geschätzt.</p> <p>Bei Eintreten der Nichtunterlegenheit wurde anschließend auf Überlegenheit getestet.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/mL zu den Wochen 48, 96 und 144, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA < 20 Kopien/mL zu den Wochen 48, 96, und 144 definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Veränderung der \log_{10} HIV-1-RNA von Baseline zu den Wochen 48, 96 und 144 werden deskriptiv dargestellt. Der Behandlungsunterschied von Baseline und zugehöriges 95%-KI werden mittels ANOVA geschätzt. • Veränderung der CD4-Zellzahl von Baseline zu den Wochen 48, 96 und 144 werden deskriptiv dargestellt. Der Behandlungsunterschied von Baseline und zugehöriges 95%-KI werden mittels ANOVA geschätzt. Außerdem erfolgte eine Analyse mit LOCF-Imputation von fehlenden Daten <p>Sicherheitsanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE • Therapieabbrüche aufgrund von UE • Tod • Vier Schlüsselsicherheitsendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prozentuale Veränderung des Baseline-Wertes der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule zu Woche 48, 96 und 144 deskriptiv bzw. mittels ANOVA. Die Analyse basiert auf den beiden DXA Analyse-Sets und es wurde die LOCF-Imputationsmethode für fehlende Werte verwendet ○ Veränderung des Baseline-Serum-Kreatinin zu Woche 48, 96 und 144 deskriptiv bzw. mittels ANOVA. Es wurde die LOCF-Imputationsmethode für fehlende Werte verwendet ○ Behandlungsbedingte Proteinurie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bestimmt durch eine Urinanalyse zu Woche 48, 96 und 144</p> <p>Pharmakokinetische Analyse Im Rahmen der intensiven PK-Substudie wurden Plasmakonzentrationen von BIC mittels deskriptiver Statistiken zusammengefasst und graphisch dargestellt. Für generelle PK-Analysen wurde die Pharmakokinetik von BIC mittels deskriptiven Statistiken und Populationsnäherungsstatistiken analysiert.</p> <p>Analyse von Entzündung, Immunaktivierung, Thrombozyten- und Nierenfunktion Prozentuelle Veränderungen von Baseline mittels deskriptiver Statistiken, Behandlungsunterschiede zwischen den zwei Behandlungsgruppen wurden mittels Wilcoxon Rangsummen Test analysiert.</p> <p>Patient-Reported Outcomes Deskriptive Auswertung von patientenberichteten Outcomes basierend auf Fragebögen, wie</p> <ul style="list-style-type: none"> • SF-36 • HIV-SI • PSQI
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt wurden Subgruppenanalysen basierend auf dem FAS berechnet. Stratifiziert wurde dabei nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (</>50 Jahre) • Geschlecht (männlich/weiblich) • Rasse (schwarz/nicht-schwarz) • Baseline HIV-1-RNA (</>100.000 Kopien/mL) • Baseline CD4-Zellzahl (</>200 Zellen/μL) • Region (USA/ex-USA) • Adhärenz zur Studienmedikation (</>95%) <p>Alle Subgruppenanalysen wurden basierend auf dem Snapshot-Algorithmus berechnet und bezüglich HIV-1-RNA Level (</>100.000 Kopien/mL) und Region (USA/ex-USA) adjustiert (falls dies nicht der Subgruppen-definierende Faktor war). Es wurden prozentuale Unterschiede basierend auf den adjustierten Mantel-Haenszel-Anteilen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		berechnet, sowie jeweils eine logistische Regression mit Baseline Stratifikationsfaktoren, Subgruppen-Faktor, Behandlung und Interaktion zwischen dem Subgruppen-Faktor und der Behandlung. Die Homogenität des Behandlungseffektes in den Subgruppen wurde mittels Wald-Test bewertet.
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	BIC/FTC/TAF-Gruppe: a) 316 b) 314 c) 314 ABC/DTG/3TC-Gruppe: a) 315 b) 315 c) 315
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 13. November 2015 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 9. Mai 2017 Studiendauer der Doppel-blind Phase ist 144 Wochen. Die Entblindung erfolgt vorzugsweise 30 Tage nach Beendigung der Woche 144. Anschließend haben Patienten die Möglichkeit in die Erweiterungsphase einzutreten, die weitere 48 Wochen dauert. Datenschnitt für die Woche 48 Analyse 5. bzw. 9. Mai 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, ALT=Alanin-Aminotransferase, ANOVA=Analysis of Variance, AST=Aspartat-Aminotransferase, BIC=Bictegravir, CD4=Cluster of Differentiation 4, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, CSR=Klinischer Studienbericht, DTG=Dolutegravir, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eGFR_{CG}=geschätzte glomeruläre Filtrationsrate gemäß Cockcroft-Gault, EKG=Elektrokardiogramm, FAS=Full-Analysis-Set, FDA=Food and Drug Administration, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCV=Hepatitis-C-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HIV-SI=HIV Symptom Index, HLA=Humanes Leukozytenantigen, IDMC=Unabhängiges Daten-Monitoring Komitee, IVRS/IWRS=Interaktives Sprach-/Webdialogsystem, KI=Konfidenzintervall, KS=Kaposi-Sarkom, LOCF=Last Observation Carried Forward, PBMC=Periphere mononukleäre Blutzellen, PEP=Postexpositionsprophylaxe, PK=Pharmakokinetik, PP=Per Protokoll, PrEP=Präexpositionsprophylaxe, PSQI=Pittsburg Schlafqualitäts-Index, RNA=Ribonukleinsäure, SF-36=Short Form 36, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofovirafenamid, TFV=Tenofovir, UE=Unerwünschtes Ereignis, ULN=Obergrenze des Normbereichs, USA=Vereinigte Staaten von Amerika</p>		

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

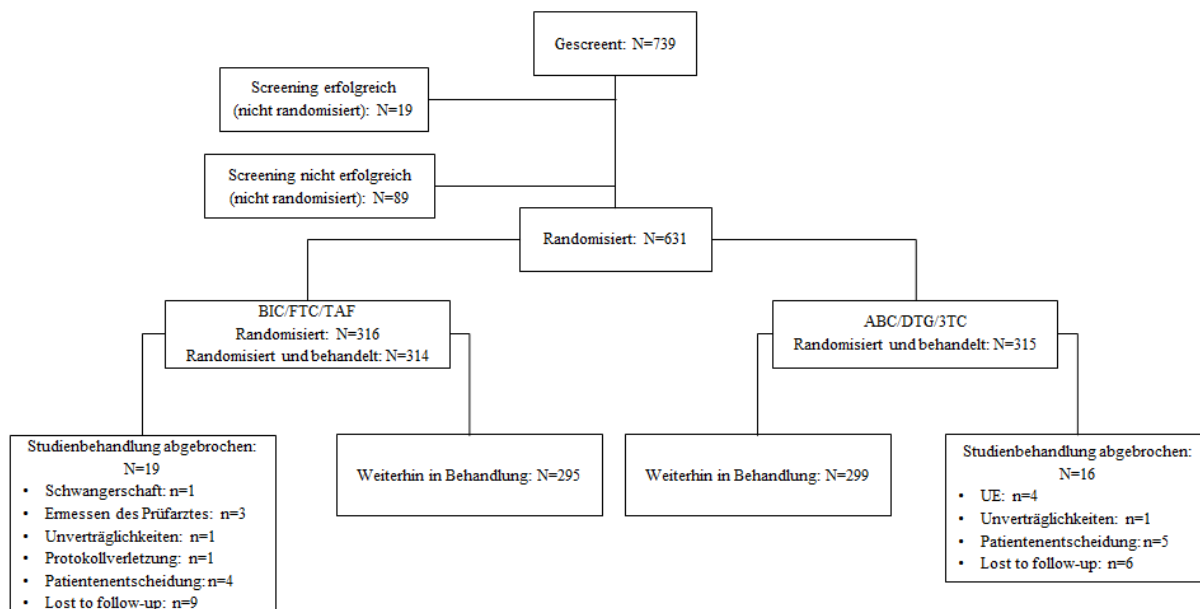


Abbildung 285: Flow-Chart der Studie GS1489

Tabelle 4-250 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS1490

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu DTG+FTC/TAF bei HIV-1-infizierten, antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, doppel-blind, multizentrisch, randomisiert, aktiv-kontrolliert, parallel; Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der zwei Änderungen des ursprünglichen Protokolls vom 21. Oktober 2015. Amendment 0.1 Vereinigtes Königreich, 18. Dezember 2015 Klärung, dass die Studienbehandlung verweigert wird, wenn Patient Abbruchkriterien erfüllt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 0.1 Frankreich, 16. Februar 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung von Kriterien für Behandlungsabbruch und Handhabung von Labor-Toxizität • Einschluss einer Anleitung zur Handhabung potentieller Fälle von Uveitis posterior <p>Amendment 1, 19. Februar 2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung von Kriterien für Behandlungsabbruch und Handhabung von Labor-Toxizität • Einschluss einer Anleitung der Handhabung von potentieller hepatobiliärer Toxizität <p>Amendment 1.1 Vereinigtes Königreich, 8. April 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Änderungen aus dem globalen Amendment 1 wurden aufgenommen • Die Beschreibung der Studiendauer wurde durchgängig geändert, um den verblindeten Behandlungszeitraum zu definieren • Hinzunahme der Prothrombin-Zeit/internationale Normalisierungsrate (INR) zu den Blutwerten • Einschluss einer Anleitung zur Handhabung von potentieller hepatobiliärer Toxizität • Hinzunahme von tertiären Zielen und Endpunkten in der Erweiterungsphase <p>Amendment 2, 19. Oktober 2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung der Dauer der randomisierten Phase von 96 Wochen zu 144 Wochen Behandlung • Überarbeitung der sekundären Ziele und Endpunkte um Woche 144 einzuschließen • Hinzunahme einer Erweiterungsphase, in der Patienten die Fixkombination BIC/FTC/TAF erhalten • Sprachliche Überarbeitung des Abschnitts zum Risk/Benefit Assessment der Studie • Überarbeitung der Vor- und Begleitmedikationen • Hinzunahme von HBV- und HCV-Serumtests zu Woche 48 und alle 48 Wochen nach Woche 48 • Überarbeitung der Anforderungen bei der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Berichterstattung durch Gilead</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der Definition spezieller Situationen • Hinzunahme von PBMC-Messung zu Woche 132 in der PBMC-Substudie <p>Amendment 2.1 Vereinigtes Königreich und Frankreich, 3. November 2016: Die Änderungen entsprechen den oben beschriebenen Änderungen in Amendment 2 wurden übernommen</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste • Alter ≥ 18 Jahre • Antiretroviral naiv; ausgenommen, der Gebrauch von PrEP oder PEP bis zu einem Monat vor Screening • Plasma HIV-1-RNA Level ≥ 500 Kopien/mL zum Screening • Normales EKG; anderenfalls musste der Prüfarzt bestätigen, dass die Abweichung nicht klinisch relevant ist • Adäquate Nierenfunktion: $eGFR_{CG} \geq 30$ mL/min gemäß Cockcroft-Gault Formel. • Lebertransaminasen (AST und ALT ≤ 5 x ULN) • Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5$ mg/dL oder normales direktes Bilirubin • Adäquate hämatologische Funktion (absolute Zahl neutrophiler Granulozyten $\geq 750/mm^3$; Thrombozyten $\geq 50.000/mm^3$; Hämoglobin $\geq 8,5$ g/dL) • Serum-Amylase ≤ 5 x ULN (Patienten mit Serum-Amylase > 5 x ULN blieben geeignet falls Serumlipase ≤ 5 x ULN war) • Gebärfähige Frauen stimmten zu, ab dem Screening für die Dauer der Studienbehandlung und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung hochwirksame Verhütungsmethoden zu verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuell abstinert. <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden nutzen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>müssen diese Methode für mindestens drei Monate vor Studienbehandlung verwendet haben</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche Patienten müssen zustimmen, eine im Protokoll spezifizierte Verhütungsmethode während heterosexueller Aktivitäten während der Studiendauer und bis 90 Tage nach Beendigung der Studienmedikation zu verwenden • Männliche Patienten müssen zustimmen, von Spermaspenden von dem Tag der ersten Einnahme der Studienmedikation bis mindestens 90 Tage nach der letzten Einnahme abzusehen • Lebenserwartung ≥ 1 Jahr • Genotypischer Resistenztest zum Screening musste Sensitivität auf FTC und TFV gezeigt haben <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose eines AIDS-definierendes Ereignisses (CDC Klasse C; im CSR beschrieben als Stage 3 HIV-related Opportunistic Illness) innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Dekompensierte Zirrhose (d. h. Aszites, Enzephalopathie, etc.) • Behandlung mit Immunsuppressiva oder Chemotherapie innerhalb 3 Monate vor Screening oder in der Erwartung, diese Behandlungen oder systemische Steroide während der Studie zu erhalten • Aktueller Alkohol- oder Substanzgebrauch, der nach Meinung des Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt • Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem Screening) oder bestehende Malignität außer kutanes KS, Basalzellkarzinom oder reseziertes, nicht-invasives kutanes Plattenepithelkarzinom. Patienten mit kutanem KS waren geeignet, durften allerdings innerhalb 30 Tage vor Baseline keine systemische Therapie für KS erhalten, und es durfte auch nicht erwartet werden, dass sie während der Studie eine systemische Therapie benötigen • Aktive, ernste Infektionen (andere als HIV-1-Infektion), die parenterale antibiotische oder antimykotische

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation														
		<p>Therapien innerhalb 30 Tage vor Baseline erfordern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme in einer anderen klinischen Studie ohne vorheriges Einverständnis des Sponsors war während der Teilnahme an dieser Studie verboten • Jegliche andere klinische Umstände oder vorherige Therapie, die den Patienten nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für die Studie oder unfähig, die Dosierungsanforderungen einzuhalten, gemacht hätten • Jegliche bekannte Allergie gegen Inhaltsstoffen von BIC/FTC/TAF oder DTG+FTC/TAF Tabletten • Stillende Frauen • Positiver Serum-Schwangerschaftstest (gebärfähige Frauen) • Belegte akute Hepatitis in den letzten 30 Tagen vor Studieneintritt • Screening HBV DNA mit HBV Viruslast >9 log IU/mL bei HBV-infizierten Patienten • Aktive Tuberkuloseinfektion • Erhalt einer andauernden Therapie mit einem der folgenden Medikamente, einschließlich der Medikamente, die nicht zusammen mit FTC, TAF, BIC und DTG eingenommen werden sollten <table border="1" data-bbox="890 1256 1390 1960"> <thead> <tr> <th data-bbox="890 1256 1155 1330">Medikamentenklasse</th> <th data-bbox="1155 1256 1390 1330">Verbotene Wirkstoffe^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="890 1330 1155 1375">Antiarrhythmika</td> <td data-bbox="1155 1330 1390 1375">Dofetilide</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1375 1155 1503">Antikonvulsiva</td> <td data-bbox="1155 1375 1390 1503">Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1503 1155 1682">Antiretrovirale Substanzen</td> <td data-bbox="1155 1503 1390 1682">Jegliche antiretrovirale Substanz, die nicht Teil der Studienmedikation ist</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1682 1155 1756">Mittel gegen Mykobakterien</td> <td data-bbox="1155 1682 1390 1756">Rifampin, Rifapentin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1756 1155 1883">Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen</td> <td data-bbox="1155 1756 1390 1883">Cisaprid</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1883 1155 1960">Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung</td> <td data-bbox="1155 1883 1390 1960">Johanniskraut, Echinacea</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Einnahme jeglicher der genannten Medikamente</p>	Medikamentenklasse	Verbotene Wirkstoffe ^a	Antiarrhythmika	Dofetilide	Antikonvulsiva	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin	Antiretrovirale Substanzen	Jegliche antiretrovirale Substanz, die nicht Teil der Studienmedikation ist	Mittel gegen Mykobakterien	Rifampin, Rifapentin	Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen	Cisaprid	Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung	Johanniskraut, Echinacea
Medikamentenklasse	Verbotene Wirkstoffe ^a															
Antiarrhythmika	Dofetilide															
Antikonvulsiva	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin															
Antiretrovirale Substanzen	Jegliche antiretrovirale Substanz, die nicht Teil der Studienmedikation ist															
Mittel gegen Mykobakterien	Rifampin, Rifapentin															
Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen	Cisaprid															
Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung	Johanniskraut, Echinacea															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde mindestens 30 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	126 Studienzentren in 9 Ländern; Australien (6), Belgien (2), Kanada (6), Dominikanische Republik (1), Frankreich (4), Deutschland (8), Italien (3), Spanien (8), Vereinigtes Königreich (11) und Vereinigte Staaten (77)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Randomisierte Phase: <u>BIC/FTC/TAF-Gruppe:</u> BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) + Placebo einmal täglich oral unabhängig von den Mahlzeiten <u>DTG+FTC/TAF-Gruppe:</u> DTG (50 mg) + FTC/TAF (200/25 mg) + Placebo einmal täglich oral unabhängig von den Mahlzeiten Erweiterungsphase: BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) einmal täglich oral unabhängig von den Mahlzeiten, zu ungefähr der gleichen Tageszeit
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	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Bewertung der Wirksamkeit von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu DTG + FTC/TAF anhand des Erreichens von HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Bestimmung der Wirksamkeit, Sicherheit und Toleranz der beiden Studienbehandlungen zu den Wochen 48, 96 und 144
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtzahl von 600 Patienten wurde im Verhältnis von 1:1 den beiden Behandlungsgruppen zugewiesen um mit einer Power von mindestens 95%, eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 12% hinsichtlich der Differenz der Response Raten (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL gemäß dem FDA Snapshot- Algorithmus) zu Woche 48 zwischen den beiden Behandlungsgruppen, zu zeigen. Es wurde angenommen, dass beide Behandlungsgruppen eine Response Rate von 91% (basierend auf den Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111), eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 12% und ein 1-seitiges 0,025-Signifikanzlevel hatten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von	Es erfolgten zwei Zwischenanalysen durch ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>unabhängiges Daten-Monitoring Komitee (IDMC). Die erste Zwischenanalyse erfolgte, nachdem die ersten 50% der Patienten die Studienvsiste in Woche 12 abgeschlossen oder die Studienbehandlung abgebrochen haben. Die zweite Zwischenanalyse erfolgte, nachdem der alle Patient die Studienvsiste in Woche 24 abgeschlossen oder die Studienbehandlung abgebrochen hat. Bei den Zwischenanalysen wurden die Sicherheit und logistische Belange untersucht.</p> <p>Es wurde keine formale Stoppregel für die Sicherheit verwendet, jedoch wurde klinisch geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen Studienbehandlung und Art, Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse und einem vorzeitigen Studienabbruch gab.</p> <p>Es ist nicht beabsichtigt, die Studie vorzeitig zu stoppen. Für die beiden Zwischenanalysen wurde ein Alpha Bestrafung von 0,00001 verwendet.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 und wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> HIV-1-RNA (≤ 100.000 Kopien/mL, > 100.000 Kopien/mL zu ≤ 400.000 Kopien/mL, oder > 400.000 Kopien/mL) CD4-Zellzahl (< 50 Zellen/μL, 50-199 Zellen/μL, oder ≥ 200 Zellen/μL) <p>beim Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> Region (USA/ex USA) <p>bei Randomisierung</p>
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	Zuteilung einer individuellen Patientennummer nach der Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS/IWRS.
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?	IVRS/IWRS durch Bracket (USA)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b)	Randomisierte Phase:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Erweiterungsphase: a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Double-dummy-Design Keine beabsichtigte Ähnlichkeit der Interventionen. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde in jeder Gruppe eine aktive (BIC/FTC/TAF oder DTG + FTC/TAF) und entsprechende Placebo-Tabletten gegeben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Populationen <u>Randomisiertes Analyse-Set</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden <u>Full-Analysis-Set (FAS)</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen); die Analyse erfolgte entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe <u>Per Protokoll (PP)-Set</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keine schweren Protokollverletzungen begangen haben (sekundäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen); Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation <u>Safety-Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen); Daten wurden bis 30 Tage nach Medikamenten-Einnahme gesammelt; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation <u>Pharmakokinetik (PK) Substudie Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden, der PK Substudie zugewiesen wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine intensive PK-Konzentrationsbeobachtung eines Analyten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(BIC, FTC, TAF, DTG) vorlag (primäres Analyse-Set für detaillierte PK-Analysen)</p> <p><u>PK Analyse-Set</u></p> <p>Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und für die mindestens eine Konzentrationsbeobachtung eines Analyten (BIC, FTC, TAF, DTG) vorliegt (primäres Analyse-Set für generelle PK-Analyse)</p> <p>Fehlende Werte</p> <p>In der Regel werden fehlende Werte nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Demografie und Baseline Charakteristika:</p> <p>Darstellung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stichprobengröße • Mittelwert • Standardabweichung • Median • 1. Quartil • 3. Quartil • Minimum • Maximum <p>für kontinuierliche Daten, und Anzahl und Prozent für kategoriale Daten. Für kategoriale Daten wurde zum Vergleich der Behandlungsgruppen ein Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet. Bei kontinuierlichen Daten wurde dazu ein 2-seitiger Wilcoxon Rangsummen Test verwendet.</p> <p>Wirksamkeitsanalyse</p> <p>Primäre Analyse basierend auf dem FAS-Set, sekundäre Analyse basierend auf dem Per Protokoll-Set</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL in Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus.</p> <p>Analysefenster für Woche 48: Tag 295 bis inklusive Tag 378</p> <p>Snapshot-Algorithmus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virologisches Ansprechen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert <50 Kopien/mL im Woche 48-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag • Virologisches Versagen: Patienten deren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert ≥ 50 Kopien/mL im Woche 48-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag; oder die keinen HIV-1-RNA-Wert im Woche 48-Analysefenster während der Behandlung hatten, aufgrund:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapieabbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit ○ Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlende Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war ≥ 50 Kopien/mL <p>• Keine virologischen Daten im Woche 48-Analysefenster: Patienten die keine HIV-1-RNA-Werte während Behandlung im Woche 48-Analysefenster hatten, aufgrund:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Studienbehandlung wurde aufgrund von UE oder Tod abgebrochen (unabhängig vom letzten HIV-1-RNA-Wert) ○ Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod und fehlende Wirksamkeit (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up, umgezogen) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war < 50 Kopien/mL ○ Fehlende Werte im Analysefenster, aber in Studie verbleibend <p>Prüfen auf Nichtunterlegenheit zur 12% Grenze mittels konventionellem 95%-KI-Ansatz. Der Punktschätzer für den Behandlungsunterschied und zugehöriges zweiseitiges 95,002%-KI wurde durch Normal-Approximation basierend auf stratifizierten Mantel-Haenszel Proportionen, mit Stratum HIV-1-RNA (Level: ≤ 100.000 oder > 100.000 Kopien/mL) und Region (USA oder nicht USA) geschätzt.</p> <p>Bei Eintreten der Nichtunterlegenheit wurde anschließend auf Überlegenheit getestet.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/mL zu den Wochen 96 und 144, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA < 20 Kopien/mL zu den Wochen 48, 96, und 144 definiert durch den Snapshot-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Algorithmus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der log₁₀ HIV-1-RNA von Baseline zu den Wochen 48, 96 und 144 werden deskriptiv dargestellt. Der Behandlungsunterschied von Baseline und zugehöriges 95%-KI werden mittels ANOVA geschätzt. • Veränderung der CD4-Zellzahl von Baseline zu den Wochen 48, 96 und 144 werden deskriptiv dargestellt. Der Behandlungsunterschied von Baseline und zugehöriges 95%-KI werden mittels ANOVA geschätzt. Außerdem erfolgte eine Analyse mit LOCF-Imputation von fehlenden Daten <p>Sicherheitsanalyse Analyse basierend auf dem Safety-Set.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer der Medikamenten-Einnahme • UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ UE Grad 1, 2, 3 oder 4 ○ SUE ○ Therapieabbrüche aufgrund von UE ○ Tod ○ UE, die im Zusammenhang mit der Studienbehandlung stehen • Evaluation von Laborwerten • Weitere Auswertungen zur Sicherheit <p>Pharmakokinetische Analyse Im Rahmen der intensiven PK-Substudie wurden Plasmakonzentrationen von BIC mittels deskriptiver Statistiken zusammengefasst und graphisch dargestellt. Für generelle PK-Analysen wurde die Pharmakokinetik von BIC mittels deskriptiven Statistiken und Populationsnäherungstatistiken analysiert.</p> <p>Patient-Reported Outcomes Deskriptive Auswertung von patientenberichteten Outcomes basierend auf Fragebögen, wie</p> <ul style="list-style-type: none"> • SF-36 • HIV-SI • PSQI
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen	Für den primären Endpunkt wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen basierend auf dem FAS-Set berechnet. Stratifiziert wurde dabei nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (</>50 Jahre) • Geschlecht (männlich/weiblich) • Rasse (schwarz/nicht-schwarz) • Baseline HIV-1-RNA (</>100.000 Kopien/mL) • Baseline CD4-Zellzahl (</>200 Zellen/μL) • Region (USA/ex-USA) • Adhärenz zur Studienmedikation (</>95%) <p>Alle Subgruppenanalysen wurden basierend auf dem Snapshot-Algorithmus berechnet und bezüglich HIV-1-RNA Level (</>100.000 Kopien/mL) und Region (USA/ex-USA) adjustiert (falls dies nicht der die Subgruppen-definierende Faktor war). Es wurden prozentuale Unterschiede basierend auf den adjustierten Mantel-Haenszel-Anteilen berechnet, sowie jeweils eine logistische Regression mit Baseline Stratifikationsfaktoren, Subgruppen-Faktor, Behandlung und Interaktion zwischen dem Subgruppen-Faktor und der Behandlung. Die Homogenität des Behandlungseffektes in den Subgruppen wurde mittels Wald-Test bewertet.</p>
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	<p>BIC/FTC/TAF-Gruppe:</p> <p>a) 327 b) 320 c) 320</p> <p>DTG+FTC/TAF-Gruppe:</p> <p>a) 330 b) 325 c) 325</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Screening erster Patient: 11. November 2015</p> <p>Letzte Beobachtung des letzten Patienten für den Primären Endpunkt: 12. Mai 2017</p> <p>Letzte Beobachtung des letzten Patienten für die Woche 48 Analyse: 17. Mai 2017</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studiendauer der Doppel-blind Phase ist 144 Wochen. Die Entblindung erfolgt vorzugsweise 30 Tage nach Beendigung der Woche 144. Anschließend haben Patienten die Möglichkeit in die Erweiterungsphase einzutreten, die weitere 48 Wochen dauert. Datenschnitt für die Woche 48 Analyse 11. bzw. 12. Mai 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch

a: nach CONSORT 2010.

AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, ALT=Alanin-Aminotransferase, ANOVA=Analysis of Variance, AST=Aspartat-Aminotransferase, BIC=Bictegravir, CD4=Cluster of Differentiation 4, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, CSR=Klinischer Studienbericht, DNA=Desoxyribonukleinsäure, DTG=Dolutegravir, eGFR_{CG}=geschätzte glomeruläre Filtrationsrate gemäß Cockcroft-Gault, EKG=Elektrokardiogramm, FAS=Full-Analysis-Set, FDA=Food and Drug Administration, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCV=Hepatitis-C-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HIV-SI=HIV Symptom Index, IDMC=Unabhängiges Daten-Monitoring Komitee, INR=International Normalized Ratio, IU=International Unit, IVRS/IWRS=Interaktives Sprach-/Webdialogsystem, KI=Konfidenzintervall, KS=Kaposi-Sarkom, LOCF=Last Observation Carried Forward, PBMC=Periphere mononukleäre Blutzellen, PEP=Postexpositionsprophylaxe, PK=Pharmakokinetik, PP=Per Protokoll, PrEP=Präexpositionsprophylaxe, PSQI=Pittsburg Schlafqualitäts-Index, RNA=Ribonukleinsäure, SF-36=Short Form 36, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofoviralafenamid, TFV=Tenofovir, UE=Unerwünschtes Ereignis, ULN=Obergrenze des Normbereichs, USA=Vereinigte Staaten von Amerika

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

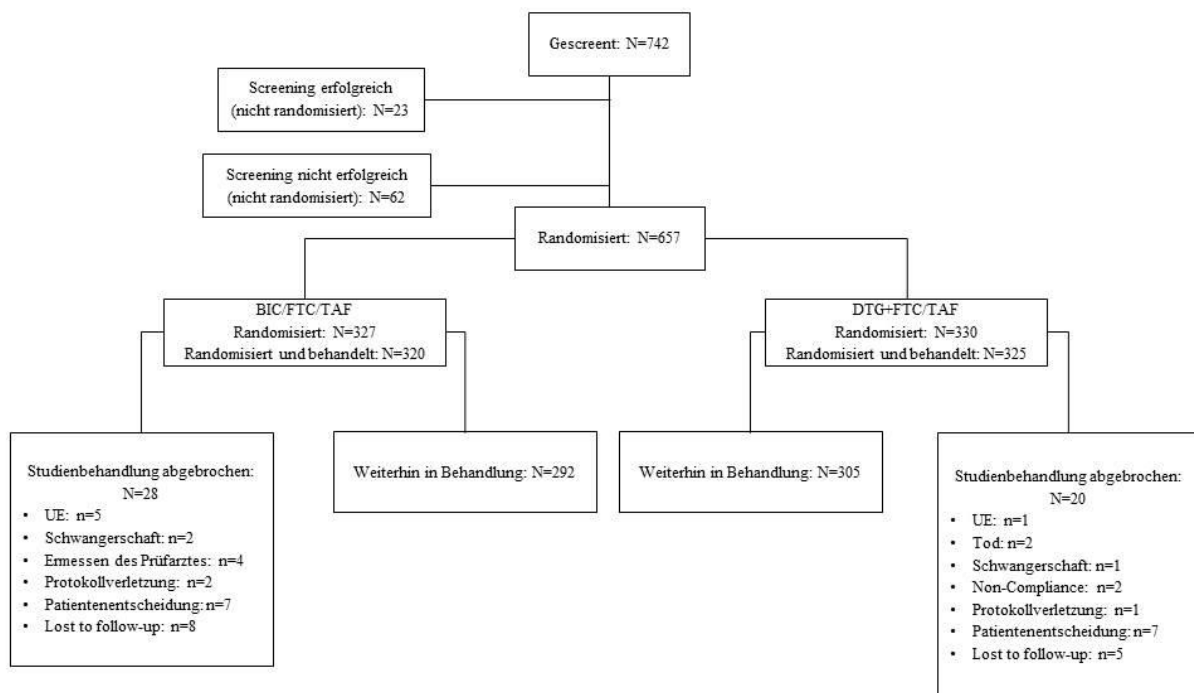


Abbildung 286: Flow-Chart der Studie GS1490

Tabelle 4-251 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS1844

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Umstellung von DTG und ABC/3TC oder einer Fixdosiskombination ABC/DTG/3TC zu einer Fixdosiskombination BIC/FTC/TAF im Vergleich zum Verbleib auf DTG und ABC/3TC oder ABC/DTG/3TC bei HIV-1-infizierten Patienten, die virologisch supprimiert sind.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, doppel-blind, multizentrisch, randomisiert, aktiv-kontrolliert, parallel; Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zusammenfassung der nationalen Änderungen und der zwei Änderungen des ursprünglichen Protokolls vom 21. Oktober 2015.</p> <p>Amendment 0.1 Vereinigtes Königreich, 18. Dezember 2015 Klärung, dass die Studienbehandlung verweigert wird, wenn Patient Abbruchkriterien erfüllt</p> <p>Amendment 0.1 Frankreich, 12. Februar 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Änderungen aus dem globalen Amendment (siehe unten) wurden aufgenommen • Einschluss einer Anleitung zur Handhabung potentieller Fälle von Uveitis posterior <p>Amendment 1, 19. Februar 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzunahme von weiteren Studienzentren zur Erweiterung der Anzahl an Zentren, die an der Studie teilnehmen • Aktualisierung der Einschlusskriterien um die Beschränkung der Anzahl der Vortherapien zu entfernen • Klarstellung von Kriterien für Behandlungsabbruch und Handhabung von Labor-Toxizität • Einschluss einer Anleitung der Handhabung von potentieller hepatobiliärer Toxizität <p>Amendment 1.1 Vereinigtes Königreich,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. April 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Änderungen aus dem globalen Amendment 1 wurden aufgenommen • Die Beschreibung der Studiendauer wurde durchgängig geändert, um den verblindeten Behandlungszeitraum zu definieren • Hinzunahme von tertiären Zielen und Endpunkten in der Erweiterungsphase <p>Amendment 2, 19. Oktober 2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der Anzahl der Studienzentren, die an der Studie teilnehmen • Überarbeitung der Vor- und Begleitmedikationen • Hinzunahme einer Erweiterungsphase, in der Patienten die Fixkombination BIC/FTC/TAF erhalten • Klarstellung, dass Patienten BIC/FTC/TAF in der anschließenden Erweiterungsphase nur erhalten, wenn die Sicherheit und Wirksamkeit nach Entblindung bestätigt wurde • Aktualisierung der Early Study Drugs Discontinuation (ESDD) Bewertungen für Patienten, die die Therapie während der Erweiterungsphase abbrechen • Hinzunahme von HBV- und HCV-Serumtests zu Woche 48 und alle 48 Wochen nach Woche 48 • Überarbeitung der Anforderungen bei der Berichterstattung durch Gilead • Überarbeitung der Definition spezieller Situationen <p>Amendment 2.1 Vereinigtes Königreich und Frankreich, 1. November 2016: Die Änderungen entsprechen den oben beschriebenen Änderungen in Amendment 2 wurden übernommen</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste • Alter ≥ 18 Jahre • Momentane Behandlung mit einem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>antiretroviralem Regime von DTG + ABC/3TC oder einer Fixdosiskombination ABC/DTG/3TC für mindestens drei Monate vor Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV-RNA <50 Kopien/mL zum Screening • Normales EKG; anderenfalls musste der Prüfarzt bestätigen, dass die Abweichung nicht klinisch relevant ist • Adäquate Nierenfunktion: eGFR_{CG} ≥50 mL/min gemäß Cockcroft-Gault Formel. • Lebertransaminasen (AST und ALT) ≤5 x ULN • Gesamt-Bilirubin ≤1,5 mg/dL oder normales direktes Bilirubin • Adäquate hämatologische Funktion (absolute Zahl neutrophiler Granulozyten ≥750/mm³; Thrombozyten ≥50.000/mm³; Hämoglobin ≥8,5 g/dL • Serum-Amylase ≤5 x ULN (Patienten mit Serum-Amylase >5 x ULN blieben geeignet falls Serumlipase ≤5 x ULN war) • Gebärfähige Frauen stimmten zu, ab dem Screening für die Dauer der Studienbehandlung und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung hochwirksame Verhütungsmethoden zu verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuell abstinert. <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden nutzten, müssen diese Methode für mindestens drei Monate vor Studienbehandlung verwendet haben • Männliche Patienten müssen zustimmen, eine im Protokoll spezifizierte Verhütungsmethode während heterosexueller Aktivitäten während der Studiendauer und bis 90 Tage nach Beendigung der Studienmedikation zu verwenden • Männliche Patienten müssen zustimmen, von Spermaspenden von dem Tag der ersten Einnahme der Studienmedikation bis mindestens 90 Tage nach der letzten Einnahme abzusehen • Lebenserwartung ≥1 Jahr • Momentan in Behandlung mit einem stabilen Regime für mindestens drei Monate vor Screening und dokumentierter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Viruslast <50 HIV-1-RNA-Kopien/mL für mindestens drei Monate vor Screening (oder nicht-dokumentierter Viruslast gemäß lokaler Prüfung, falls die Nachweisgrenze des lokalen Tests ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL ist); vorherige Umstellungen des antiretroviralen Regimes sind nur aus Verträglichkeitsgründen oder zur Vereinfachung des Regimes erlaubt. Unbestätigte Erhöhungen der Viruslast ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL vor Screening werden akzeptiert. Falls die Nachweisgrenze des lokalen Tests <50 HIV-1-RNA-Kopien/mL ist, darf die Viruslast 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL an zwei aufeinander folgenden Messungen nicht übersteigen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine dokumentierten oder erwarteten Resistenzen gegen FTC, TFV, DTG, ABC oder 3TC eingeschlossen, aber nicht beschränkt auf die Reverse Transkriptase-Mutationen K65R und M184V/I <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose eines AIDS-definierendes Ereignisses (CDC Klasse C; im CSR beschrieben als Stage 3 HIV-related Opportunistic Illness) innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Dekompensierte Zirrhose (d. h. Aszites, Enzephalopathie, etc.) • Behandlung mit Immunsuppressiva oder Chemotherapie innerhalb 3 Monate vor Screening oder in der Erwartung, diese Behandlungen oder systemische Steroide während der Studie zu erhalten • Aktueller Alkohol- oder Substanzgebrauch, der nach Meinung des Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt • Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem Screening) oder bestehende Malignität außer kutanes KS, Basalzellkarzinom oder reseziertes, nicht-invasives kutanes Plattenepithelkarzinom. Patienten mit kutanem KS waren geeignet, durften allerdings innerhalb 30 Tage vor Baseline keine systemische Therapie für KS erhalten, und es durfte auch nicht erwartet werden, dass sie während der Studie eine systemische Therapie benötigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation														
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktive, ernste Infektionen (andere als HIV-1-Infektion), die parenterale antibiotische oder antimykotische Therapien innerhalb 30 Tage vor Baseline erfordern • Teilnahme in einer anderen klinischen Studie ohne vorheriges Einverständnis des Sponsors war während der Teilnahme an dieser Studie verboten • Jegliche andere klinische Umstände oder vorherige Therapie, die den Patienten nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für die Studie oder unfähig, die Dosierungsanforderungen einzuhalten, gemacht hätten • Jegliche bekannte Allergie gegen Inhaltsstoffen von BIC/FTC/TAF oder ABC/DTG/3TC Tabletten • Stillende Frauen • Positiver Serum-Schwangerschaftstest (gebärfähige Frauen) • Belegte akute Hepatitis in den letzten 30 Tagen vor Studieneintritt • Chronische Hepatitis-B-Virusinfektion • Aktive Tuberkuloseinfektion • Erhalt einer andauernden Therapie mit einem der folgenden Medikamente, einschließlich der Medikamente, die nicht zusammen mit FTC, TAF, BIC, DTG, ABC und 3TC eingenommen werden sollten <table border="1" data-bbox="887 1323 1396 1980"> <thead> <tr> <th data-bbox="887 1323 1157 1391">Medikamentenklasse</th> <th data-bbox="1157 1323 1396 1391">Verbotene Wirkstoffe^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="887 1391 1157 1435">Antiarrhythmika</td> <td data-bbox="1157 1391 1396 1435">Dofetilide</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1435 1157 1570">Antikonvulsiva</td> <td data-bbox="1157 1435 1396 1570">Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1570 1157 1749">Antiretrovirale Substanzen</td> <td data-bbox="1157 1570 1396 1749">Jegliche antiretrovirale Substanz, die nicht Teil der Studienmedikation ist</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1749 1157 1816">Mittel gegen Mykobakterien</td> <td data-bbox="1157 1749 1396 1816">Rifampin, Rifapentin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1816 1157 1951">Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen</td> <td data-bbox="1157 1816 1396 1951">Cisaprid</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 1951 1157 1980">Herbale/Natürliche</td> <td data-bbox="1157 1951 1396 1980">Johanniskraut,</td> </tr> </tbody> </table>	Medikamentenklasse	Verbotene Wirkstoffe ^a	Antiarrhythmika	Dofetilide	Antikonvulsiva	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin	Antiretrovirale Substanzen	Jegliche antiretrovirale Substanz, die nicht Teil der Studienmedikation ist	Mittel gegen Mykobakterien	Rifampin, Rifapentin	Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen	Cisaprid	Herbale/Natürliche	Johanniskraut,
Medikamentenklasse	Verbotene Wirkstoffe ^a															
Antiarrhythmika	Dofetilide															
Antikonvulsiva	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin															
Antiretrovirale Substanzen	Jegliche antiretrovirale Substanz, die nicht Teil der Studienmedikation ist															
Mittel gegen Mykobakterien	Rifampin, Rifapentin															
Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen	Cisaprid															
Herbale/Natürliche	Johanniskraut,															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="882 271 1157 315">Nahrungsergänzung</td> <td data-bbox="1157 271 1399 315">Echinacea</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="882 315 1399 405">^a Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 30 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen</td> </tr> </table>	Nahrungsergänzung	Echinacea	^a Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 30 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen	
Nahrungsergänzung	Echinacea					
^a Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 30 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen						
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	96 Studienzentren in 9 Ländern; Australien (3), Belgien (1), Kanada (5), Frankreich (4), Deutschland (8), Italien (1), Spanien (7), Vereinigtes Königreich (3), Vereinigte Staaten (inklusive Puerto Rico) (64)				
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Randomisierte Phase: <u>BIC/FTC/TAF-Gruppe:</u> BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) + Placebo einmal täglich oral unabhängig von den Mahlzeiten <u>ABC/DTG/3TC -Gruppe:</u> ABC/DTG/3TC (600/50/300 mg) + Placebo einmal täglich oral unabhängig von den Mahlzeiten</p> <p>Erweiterungsphase: BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) einmal täglich oral unabhängig von den Mahlzeiten, zu ungefähr der gleichen Tageszeit</p>				
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	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u> Bewertung der Wirksamkeit einer Umstellung von DTG und ABC/3TC oder einer Fixdosiskombination ABC/DTG/3TC zu BIC/FTC/TAF im Vergleich zum Verbleib auf DTG und ABC/3TC oder ABC/DTG/3TC bei virologisch supprimiert HIV-1-infizierten Patienten anhand des Verhältnis von Patienten mit HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/mL zu Woche 48</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit und Toleranz der beiden Studienbehandlungen zu Woche 48 • Bewertung der Sicherheit hinsichtlich Hüft- und Rückenmarksknochendichte der beiden Studienbehandlungen mittels der prozentualen Veränderung von Baseline zu Woche 48 				
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine				
7	Fallzahl					
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtzahl von 520 Patienten wurde im Verhältnis von 1:1 den beiden Behandlungsgruppen zugewiesen um mit einer Power von mindestens 90%, eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 4%				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		hinsichtlich der Differenz des Anteils der Patienten mit HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/mL zu Woche 48 zwischen den beiden Behandlungsgruppen, zu zeigen. Es wurde angenommen, dass in beide Behandlungsgruppen 2% der Patienten mit HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/mL zu Woche 48 sind (basierend auf den Studien zu EVG/COBI/FTC/TAF und EVG/COBI/FTC/TDF), eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 4% und ein 1-seitiges 0,025-Signifikanzlevel hatten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es erfolgten zwei Zwischenanalysen durch ein unabhängiges Daten-Monitoring Komitee (IDMC). Die erste Zwischenanalyse erfolgte, nachdem die ersten 50% der Patienten die Studienvisite in Woche 12 abgeschlossen oder die Studienbehandlung abgebrochen haben. Die zweite Zwischenanalyse erfolgte, nachdem der letzte Patient die Studienvisite in Woche 24 abgeschlossen oder die Studienbehandlung abgebrochen hat. Bei den Zwischenanalysen wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und der Studienfortschritt untersucht.</p> <p>Es wurde keine formale Stoppregel für die Sicherheit verwendet, jedoch wurde klinisch geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen Studienbehandlung und Art, Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse und einem vorzeitigen Studienabbruch gab.</p> <p>Es ist nicht beabsichtigt, die Studie vorzeitig zu stoppen. Für die beiden Zwischenanalysen wurde ein Alpha Bestrafung von 0,00001 verwendet.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 ohne Stratifizierung.
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	Zuteilung einer individuellen Patientenummer nach der Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS/IWRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer	IVRS/IWRS durch Bracket (USA)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	<p>Randomisierte Phase:</p> <p>a) Ja b) Ja c) Ja</p> <p>Erweiterungsphase:</p> <p>a) ja b) Ja c) Ja</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Double-dummy-Design</p> <p>Keine beabsichtigte Ähnlichkeit der Interventionen. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde in jeder Gruppe eine aktive (BIC/FTC/TAF oder DTG + ABC/3TC bzw. ABC/DTG/3TC) und eine entsprechende Placebo-Tablette gegeben</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Populationen</p> <p><u>Randomisiertes Analyse-Set</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden</p> <p><u>Full-Analysis-Set (FAS)</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen); die Analyse erfolgte entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe</p> <p><u>Per Protokoll (PP)-Set</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keine schweren Protokollverletzungen begangen haben (sekundäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen); Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation</p> <p><u>Safety-Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen); Daten wurden bis 30 Tage nach Medikamenten-Einnahme gesammelt; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation</p> <p><u>Pharmakokinetik (PK) Substudie Analyse-Set</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle Patienten, die randomisiert wurden, der PK Substudie zugewiesen wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation BIC/FTC/TAF erhielten und mindestens eine intensive PK-Konzentrationsbeobachtung eines Analyten (BIC, FTC, TAF) vorlag (primäres Analyse-Set für detaillierte PK-Analysen)</p> <p><u>PK Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung BIC/FTC/TAF erhalten haben und für die mindestens eine Konzentrationsbeobachtung eines Analyten (BIC, FTC, TAF) vorliegt (primäres Analyse-Set für generelle PK-Analyse)</p> <p><u>Hüft-DXA-Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Hüft-Knochendichte-Wert zu Baseline haben (primäres Analyse-Set für Hüft-Knochendichte-Analyse)</p> <p><u>Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-Knochendichte-Wert zu Baseline haben (primäres Analyse-Set für Hüft-Knochendichte-Analyse)</p> <p>Fehlende Werte In der Regel werden fehlende Werte nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Demografie und Baseline Charakteristika Darstellung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stichprobengröße • Mittelwert • Standardabweichung • Median • 1. Quartil • 3. Quartil • Minimum • Maximum <p>für kontinuierliche Daten, und Anzahl und Prozent für kategoriale Daten. Für kategoriale Daten wurde zum Vergleich der Behandlungsgruppen ein Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet. Bei kontinuierlichen Daten wurde dazu ein 2-seitiger Wilcoxon</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rangsummen Test verwendet.</p> <p>Wirksamkeitsanalyse</p> <p>Primäre Analyse basierend auf dem FAS-Set, sekundäre Analyse basierend auf dem PP-Set</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/mL in Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus.</p> <p>Analysefenster für Woche 48: Tag 295 bis inklusive Tag 378</p> <p>Snapshot-Algorithmus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virologisches Ansprechen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert < 50 Kopien/mL im Woche 48-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag • Virologisches Versagen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert ≥ 50 Kopien/mL im Woche 48-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag; oder die keinen HIV-1-RNA-Wert im Woche 48-Analysefenster während der Behandlung hatten, aufgrund: <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapieabbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit ○ Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlende Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war ≥ 50 Kopien/mL • Keine virologischen Daten im Woche 48-Analysefenster: Patienten die keine HIV-1-RNA-Werte während Behandlung im Woche 48-Analysefenster hatten, aufgrund: <ul style="list-style-type: none"> ○ Studienbehandlung wurde aufgrund von UE oder Tod abgebrochen (unabhängig vom letzten HIV-1-RNA-Wert) ○ Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod und fehlende Wirksamkeit (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up, umgezogen) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war < 50 Kopien/mL ○ Fehlende Werte im Analysefenster, aber in Studie verbleibend <p>Prüfen auf Nichtunterlegenheit zur 4% Grenze mittels konventionellem 95%-KI-Ansatz. Der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Punktschätzer für den Behandlungsunterschied und zugehöriges zweiseitiges 95,002%-KI wurde basierend auf nicht bedingter exakter Methode unter Verwendung von zwei invertierten einseitigen Tests geschätzt. Bei Eintreten der Nichtunterlegenheit wurde anschließend auf Überlegenheit getestet.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA <20 Kopien/mL zu den Wochen 48, 96, und 144 definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Veränderung der CD4-Zellzahl von Baseline zur Woche 48 wird deskriptiv dargestellt. Der Behandlungsunterschied von Baseline und zugehöriges 95%-KI wird mittels ANOVA geschätzt. Außerdem erfolgte eine Analyse mit LOCF-Imputation von fehlenden Daten. <p>Sicherheitsanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE • Therapieabbrüche aufgrund von UE • Tod • Vier Schlüsselsicherheitsendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prozentuale Veränderung des Baseline-Wertes der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule zu Woche 48 deskriptiv bzw. mittels ANOVA. Die Analyse basiert auf den beiden DXA Analyse-Sets und es wurde die LOCF-Imputationsmethode für fehlende Werte verwendet ○ Veränderung des Baseline-Serum-Kreatinin zu Woche 48 deskriptiv bzw. mittels ANOVA. Es wurde die LOCF-Imputationsmethode für fehlende Werte verwendet ○ Behandlungsbedingte Proteinurie bestimmt durch eine Urinanalyse zu Woche 48, analysiert durch eine ANCOVA <p>Pharmakokinetische Analyse</p> <p>Im Rahmen der intensiven PK-Substudie wurden Plasmakonzentrationen von BIC</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mittels deskriptiver Statistiken zusammengefasst und graphisch dargestellt. Für generelle PK-Analysen wurde die Pharmakokinetik von BIC mittels deskriptiven Statistiken und Populationsnäherungsstatistiken analysiert.</p> <p>Analyse von Entzündung, Immunaktivierung, Thrombozyten- und Nierenfunktion</p> <p>Prozentuelle Veränderungen von Baseline mittels deskriptiver Statistiken, Behandlungsunterschiede zwischen den zwei Behandlungsgruppen werden mittels Wilcoxon Rangsummen Test analysiert.</p> <p>Patient-Reported Outcomes</p> <p>Deskriptive Auswertung von patientenberichteten Outcomes basierend auf Fragebögen, wie</p> <ul style="list-style-type: none"> • SF-36 • HIV-SI • PSQI
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Da der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/mL zu Woche 48 sehr gering war, wurden Subgruppenanalysen zur Untersuchung des Anteils der Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/mL durchgeführt. Stratifiziert wurde dabei nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ($</\geq 50$ Jahre) • Geschlecht (männlich/weiblich) • Rasse (schwarz/nicht-schwarz) • Region (USA/ex-USA) <p>Alle Subgruppenanalysen wurden basierend auf dem Snapshot-Algorithmus berechnet. Für jeden Subgruppenfaktor wurde des Verhältnis des Behandlungsunterschied und zugehöriges zweiseitiges 95%-KI mittels nicht bedingter exakter Methode unter Verwendung von zwei invertierten einseitigen Tests Test geschätzt, sowie jeweils eine logistische Regression mit Subgruppen, Behandlung und Interaktion zwischen dem Subgruppen-Faktor und der Behandlung. Die Homogenität des Behandlungseffektes in den Subgruppen wurde mittels Wald-Test bewertet.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	BIC/FTC/TAF-Gruppe:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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) 284 b) 282 c) 282 ABC/DTG/3TC-Gruppe: a) 283 b) 281 c) 281
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 11. November 2015 Letzte Beobachtung des letzten Patienten für den Primären Endpunkt: 9. Mai 2017 Letzte Beobachtung des letzten Patienten für die Woche 48 Analyse: 9. Mai 2017 Studiendauer der Doppel-blind Phase ist mindestens 48 Wochen. Die Entblindung erfolgt vorzugsweise 30 Tage nachdem alle Patienten Woche 48 beendet haben und die Analyse zu Woche 48 durchgeführt wurde. Anschließend haben Patienten die Möglichkeit in die Erweiterungsphase einzutreten, die bis zu 96 Wochen dauert. Datenschnitt für die Woche 48 Analyse 11. bzw. 26. April 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, ALT=Alanin-Aminotransferase, ANCOVA=Analysis of Covariance, ANOVA=Analysis of Variance, AST=Aspartat-Aminotransferase, BIC=Bictegravir, CD4=Cluster of Differentiation 4, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, COBI=Cobicistat, CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, CSR=Klinischer Studienbericht, DTG=Dolutegravir, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eGFR_{CG}=geschätzte glomeruläre Filtrationsrate gemäß Cockcroft-Gault, EKG=Elektrokardiogramm, EVG=Elvitegravir, FAS=Full Analysis-Set, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCV=Hepatitis-C-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HIV-SI=HIV Symptom Index, IDMC=Unabhängiges Daten-Monitoring Komitee, IVRS/IWRS=Interaktives Sprach-/Webdialogsystem, KI=Konfidenzintervall, KS=Kaposi-Sarkom, LOCF=Last Observation Carried Forward, PK=Pharmakokinetik, PP=Per Protokoll, PSQI=Pittsburg Schlafqualitäts-Index, RNA=Ribonukleinsäure, SF-36=Short Form 36, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, TFV=Tenofovir, UE=Unerwünschtes Ereignis, ULN=Obergrenze des Normbereichs, USA=Vereinigte Staaten von Amerika</p>		

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

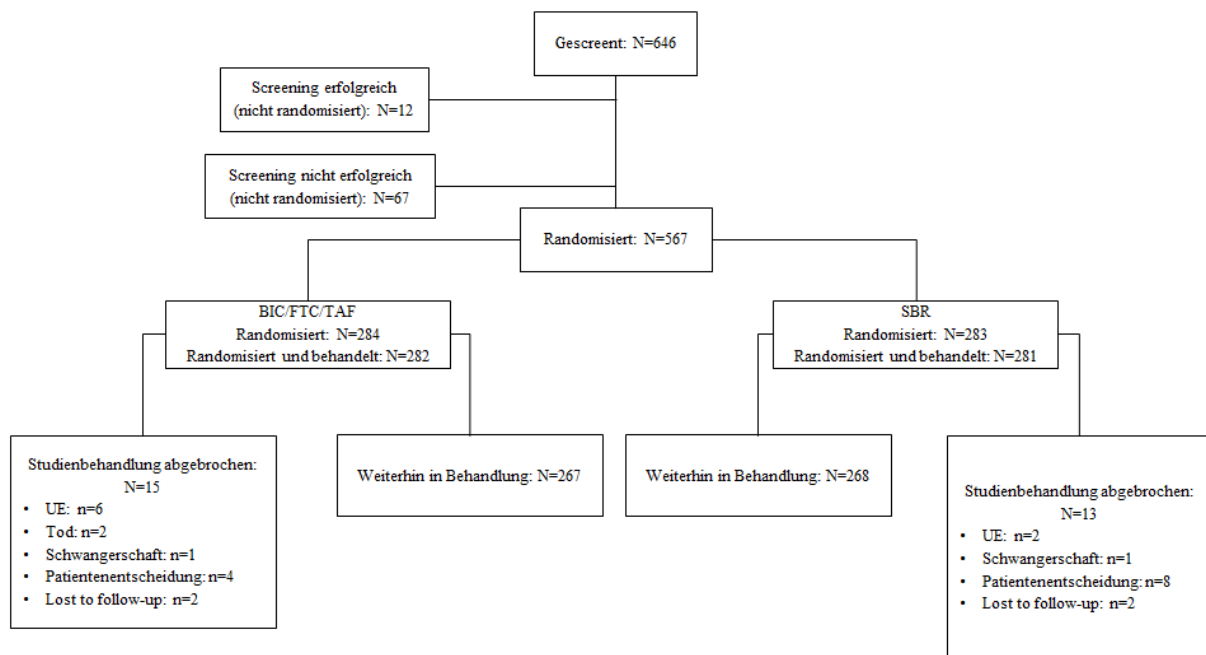


Abbildung 287: Flow-Chart der Studie GS1844

Tabelle 4-252 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS1878

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Umstellung auf BIC/FTC/TAF im Vergleich zum Verbleib auf einem Regime bestehen aus geboostertem ATV oder DRV entweder zusammen mit FTC/TDF oder ABC/3TC bei HIV-1-infizierten Erwachsenen, die virologisch supprimiert sind.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, offen, multizentrisch, randomisiert, aktiv-kontrolliert, parallel; Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der nationalen Änderungen und der zwei Änderungen des ursprünglichen Protokolls vom 21. Oktober 2015. Amendment 0.1 Vereinigtes Königreich, 18. Dezember 2015 Klärung, dass die Studienbehandlung verweigert wird, wenn Patient Abbruchkriterien erfüllt Amendment 0.1 Frankreich, 16. Februar 2016

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung der Regionen und Anzahl an Studienzentren, die an der Studie teilnehmen um Latein Amerika einzuschließen • Hinzunahme verfügbarer Daten zum primären Endpunkts der Phase II Studie GS1475 zu Woche 24 • Hinzufügen einer Sprache zum Risk/Benefit Assessment • Klarstellung von Kriterien für Behandlungsabbruch und Handhabung von Labor-Toxizität • Einschluss einer Anleitung der Handhabung von potentieller hepatobiliärer Toxizität • Einschluss einer Anleitung zur Handhabung potentieller Fälle von Uveitis posterior <p>Amendment 1, 19. Februar 2016 Die Änderungen entsprechen den oben beschriebenen Änderungen in Amendment 0.1 für Frankreich wurden, mit Ausnahme des Einschlusses einer Anleitung zur Handhabung potentieller Fälle von Uveitis posterior, übernommen</p> <p>Amendment 1.1 Vereinigtes Königreich, 7. April 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Änderungen aus dem globalen Amendment 1 wurden aufgenommen • Die Beschreibung der Studiendauer wurde durchgängig geändert, um zu spezifizieren, dass Patienten nach der 48 Wochen Analyse in eine Erweiterungsphase eintreten können • Hinzunahme von tertiären Zielen und Endpunkten in der Erweiterungsphase <p>Amendment 2, 19. Oktober 2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung der Erweiterungsphase um zusätzliche 48 Wochen um Patienten weiter mit BIC/FTC/TAF zu behandeln • Überarbeitung der Liste zu BIC-, BIC/FTC/TAF- und TAF-Studien • Überarbeitung der Sprache zur Risk/Benefit Bewertung der Studie • Überarbeitung der Vor- und Begleitmedikationen • Hinzunahme der Prothrombin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zeit/internationale Normalisierungsrate (INR) zur Tag 1 Untersuchung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzunahme von HBV- und HCV-Serumtests zu Woche 48 und alle 48 Wochen nach Woche 48 • Hinzunahme der Auswertung für Untersuchungen nach Woche 48 • Klarstellung der Early Study Drugs Discontinuation (ESDD) und 30 Tage Follow-Up Visiten • Überarbeitung der Anforderungen bei der Berichterstattung durch Gilead • Überarbeitung der Definition spezieller Situationen • Erlaubte Auslösung des unabhängigen Daten-Monitoring Komitees (IDMC) anhand des Prozentsatzes der tatsächlichen in Woche 12 eingeschlossenen Patienten, basierend auf dem Zielstichprobenumfang. Die Woche 12 IDMC wurde hinzugefügt, um die Überprüfung der Sicherheitsdaten in dieser virologisch supprimierten Population zu unterstützen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste • Alter ≥ 18 Jahre • Momentane Behandlung mit einem antiretroviralem Regime von mit RTV oder COBI geboostertem ATV oder DRV entweder zusammen mit FTC/TDF oder ABC/3TC für mindestens sechs Monate vor Screening • HIV-RNA < 50 Kopien/mL zum Screening • Normales EKG; anderenfalls musste der Prüfarzt bestätigen, dass die Abweichung nicht klinisch relevant ist • Adäquate Nierenfunktion: $eGFR_{CG} \geq 50$ mL/min gemäß Cockcroft-Gault Formel. • Lebertransaminasen (AST und ALT) ≤ 5 x ULN • Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5$ mg/dL oder normales direktes Bilirubin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Adäquate hämatologische Funktion (absolute Zahl neutrophiler Granulozyten $\geq 750/\text{mm}^3$; Thrombozyten $\geq 50.000/\text{mm}^3$; Hämoglobin $\geq 8,5$ g/dL • Serum-Amylase ≤ 5 x ULN (Patienten mit Serum-Amylase > 5 x ULN blieben geeignet falls Serumlipase ≤ 5 x ULN war) • Gebärfähige Frauen stimmten zu, ab dem Screening für die Dauer der Studienbehandlung und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung hochwirksame Verhütungsmethoden zu verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuell abstinert. <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden nutzten, müssen diese Methode für mindestens drei Monate vor Studienbehandlung verwendet haben • Männliche Patienten müssen zustimmen, eine im Protokoll spezifizierte Verhütungsmethode während heterosexueller Aktivitäten während der Studiendauer und bis 90 Tage nach Beendigung der Studienmedikation zu verwenden • Männliche Patienten müssen zustimmen, von Spermaspenden von dem Tag der ersten Einnahme der Studienmedikation bis mindestens 90 Tage nach der letzten Einnahme abzusehen • Lebenserwartung ≥ 1 Jahr • Momentan in Behandlung mit einem stabilen Regime für mindestens drei Monate vor Screening und dokumentierter Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL für mindestens drei Monate vor Screening (oder nicht-dokumentierter Viruslast gemäß lokaler Prüfung, falls die Nachweisgrenze des lokalen Tests ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL ist); vorherige Umstellungen des antiretroviralen Regimes sind nur aus Verträglichkeitsgründen oder zur Vereinfachung des Regimes erlaubt. Unbestätigte Erhöhungen der Viruslast ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL vor Screening werden akzeptiert. Falls die Nachweisgrenze des lokalen Tests < 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL ist, darf die Viruslast 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL an zwei aufeinander folgenden Messungen nicht übersteigen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Keine dokumentierten oder erwarteten Resistenzen gegen FTC, TFV, ABC oder 3TC eingeschlossen, aber nicht beschränkt auf die Reverse Transkriptase-Mutationen K65R und M184V/I • Kein vorheriger Gebrauch von geprüften oder experimentalen INI <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose eines AIDS-definierendes Ereignisses (CDC Klasse C; im CSR beschrieben als Stage 3 HIV-related Opportunistic Illness) innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Dekompensierte Zirrhose (d. h. Aszites, Enzephalopathie, etc.) • Behandlung mit Immunsuppressiva oder Chemotherapie innerhalb 3 Monate vor Screening oder in der Erwartung, diese Behandlungen oder systemische Steroide während der Studie zu erhalten • Aktueller Alkohol- oder Substanzgebrauch, der nach Meinung des Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt • Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem Screening) oder bestehende Malignität außer kutanes KS, Basalzellkarzinom oder reseziertes, nicht-invasives kutanes Plattenepithelkarzinom. Patienten mit kutanem KS waren geeignet, durften allerdings innerhalb 30 Tage vor Baseline keine systemische Therapie für KS erhalten, und es durfte auch nicht erwartet werden, dass sie während der Studie eine systemische Therapie benötigen • Aktive, ernste Infektionen (andere als HIV-1-Infektion), die parenterale antibiotische oder antimykotische Therapien innerhalb 30 Tage vor Baseline erfordern • Teilnahme in einer anderen klinischen Studie ohne vorheriges Einverständnis des Sponsors war während der Teilnahme an dieser Studie verboten • Jegliche andere klinische Umstände oder vorherige Therapie, die den Patienten nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für die Studie oder unfähig, die Dosierungsanforderungen einzuhalten, gemacht hätten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation														
		<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche bekannte Allergie gegen Inhaltsstoffen von BIC/FTC/TAF oder ATV, RTV, DRV, COBI, FTC/TDF oder ABC/3TC Tabletten • Stillende Frauen • Positiver Serum-Schwangerschaftstest (gebärfähige Frauen) • Belegte akute Hepatitis in den letzten 30 Tagen vor Studieneintritt • Chronische Hepatitis-B-Virusinfektion • Aktive Tuberkuloseinfektion • Erhalt einer andauernden Therapie mit einem der folgenden Medikamente, einschließlich der Medikamente, die nicht zusammen mit FTC, TAF, BIC, DTG, ABC und 3TC eingenommen werden sollten <table border="1" data-bbox="890 864 1390 1568"> <thead> <tr> <th data-bbox="890 864 1155 936">Medikamentenklasse</th> <th data-bbox="1155 864 1390 936">Verbotene Wirkstoffe^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="890 936 1155 981">Antiarrhythmika</td> <td data-bbox="1155 936 1390 981">Dofetilide</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 981 1155 1111">Antikonvulsiva</td> <td data-bbox="1155 981 1390 1111">Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1111 1155 1294">Antiretrovirale Substanzen</td> <td data-bbox="1155 1111 1390 1294">Jegliche antiretrovirale Substanz, die nicht Teil der Studienmedikation ist</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1294 1155 1361">Mittel gegen Mykobakterien</td> <td data-bbox="1155 1294 1390 1361">Rifampin, Rifapentin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1361 1155 1491">Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen</td> <td data-bbox="1155 1361 1390 1491">Cisaprid</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1491 1155 1568">Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung</td> <td data-bbox="1155 1491 1390 1568">Johanniskraut, Echinacea</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="890 1568 1390 1653">^a Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 30 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen</p>	Medikamentenklasse	Verbotene Wirkstoffe ^a	Antiarrhythmika	Dofetilide	Antikonvulsiva	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin	Antiretrovirale Substanzen	Jegliche antiretrovirale Substanz, die nicht Teil der Studienmedikation ist	Mittel gegen Mykobakterien	Rifampin, Rifapentin	Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen	Cisaprid	Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung	Johanniskraut, Echinacea
Medikamentenklasse	Verbotene Wirkstoffe ^a															
Antiarrhythmika	Dofetilide															
Antikonvulsiva	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin															
Antiretrovirale Substanzen	Jegliche antiretrovirale Substanz, die nicht Teil der Studienmedikation ist															
Mittel gegen Mykobakterien	Rifampin, Rifapentin															
Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen	Cisaprid															
Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung	Johanniskraut, Echinacea															
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	121 Studienzentren in 10 Ländern; Vereinigte Staaten(68), Vereinigtes Königreich (14), Deutschland (12), Australien (7), Kanada (6), Frankreich (6), Spanien (3), Belgien (2), Italien (2), Dominikanische Republik (1)														
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>BIC/FTC/TAF-Gruppe:</u> BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) einmal täglich oral unabhängig von den Mahlzeiten <u>SBR-Gruppe:</u>														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verbleib auf momentanem Regime bestehend aus RTV- oder COBI-geboostertem ATV oder DRV zusammen mit FTC/TDF oder zusammen mit ABC/3TC einmal täglich oral mit den Mahlzeiten
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	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u> Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Umstellung auf BIC/FTC/TAF im Vergleich zum Verbleib auf einem Regime bestehen aus geboostertem ATV oder DRV entweder zusammen mit FTC/TDF oder ABC/3TC bei HIV-1-infizierten, virologisch supprimierten Erwachsenen, anhand des Verhältnis von Patienten mit HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/mL zu Woche 48</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Bewertung der Sicherheit und Toleranz der beiden Studienbehandlungen zu Woche 48</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtzahl von 520 Patienten wurde im Verhältnis von 1:1 den beiden Behandlungsgruppen zugewiesen um mit einer Power von mindestens 90%, eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 4% hinsichtlich der Differenz des Anteils der Patienten mit HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/mL zu Woche 48 zwischen den beiden Behandlungsgruppen, zu zeigen. Es wurde angenommen, dass in beide Behandlungsgruppen 2% der Patienten mit HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/mL zu Woche 48 sind (basierend auf den Studien zu EVG/COBI/FTC/TAF und EVG/COBI/FTC/TDF), eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 4% und ein 1-seitiges 0,025-Signifikanzlevel hatten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es erfolgten zwei Zwischenanalysen durch ein unabhängiges Daten-Monitoring Komitee (IDMC). Die erste Zwischenanalyse erfolgte, nachdem die ersten 50% der Patienten die Studienvisite in Woche 12 abgeschlossen oder die Studienbehandlung abgebrochen haben. Die zweite Zwischenanalyse erfolgte, nachdem der letzte Patient die Studienvisite in Woche 24 abgeschlossen oder die Studienbehandlung abgebrochen hat. Bei den Zwischenanalysen wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und der Studienfortschritt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>untersucht.</p> <p>Es wurde keine formale Stoppregel für die Sicherheit verwendet, jedoch wurde klinisch geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen Studienbehandlung und Art, Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse und einem vorzeitigen Studienabbruch gab.</p> <p>Es ist nicht beabsichtigt, die Studie vorzeitig zu stoppen. Für die beiden Zwischenanalysen wurde ein Alpha Bestrafung von 0,00001 verwendet.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 und wurde stratifiziert nach Vorbehandlung zum Screening
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	Zuteilung einer individuellen Patientenummer nach der Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS/IWRS.
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?	IVRS/IWRS durch Bracket (USA)
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?	a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Populationen</p> <p><u>Full-Analysis-Set (FAS)</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen); die Analyse erfolgte entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe</p> <p><u>Per Protokoll (PP)-Set</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keine schweren Protokollverletzungen begangen haben (sekundäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen); Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation</p> <p><u>Safety-Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen); Daten wurden bis 30 Tage nach Medikamenten-Einnahme gesammelt; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation</p> <p><u>Pharmakokinetik (PK) Substudie Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden, der PK Substudie zugewiesen wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation BIC/FTC/TAF erhielten und mindestens eine intensive PK-Konzentrationsbeobachtung eines Analyten (BIC, FTC, TAF) vorlag (primäres Analyse-Set für detaillierte PK-Analysen)</p> <p><u>PK Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung BIC/FTC/TAF erhalten haben und für die mindestens eine Konzentrationsbeobachtung eines Analyten (BIC, FTC, TAF) vorliegt (primäres Analyse-Set für generelle PK-Analyse)</p> <p>Fehlende Werte In der Regel werden fehlende Werte nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Demografie und Baseline Charakteristika Darstellung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stichprobengröße • Mittelwert • Standardabweichung • Median • 1. Quartil • 3. Quartil • Minimum • Maximum <p>für kontinuierliche Daten, und Anzahl und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prozent für kategoriale Daten. Für kategoriale Daten wurde zum Vergleich der Behandlungsgruppen ein Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet. Bei kontinuierlichen Daten wurde dazu ein 2-seitiger Wilcoxon Rangsummen Test verwendet.</p> <p>Wirksamkeitsanalyse</p> <p>Primäre Analyse basierend auf dem FAS-Set, sekundäre Analyse basierend auf dem PP-Set</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/mL in Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus.</p> <p>Analysefenster für Woche 48: Tag 295 bis inklusive Tag 378</p> <p>Snapshot-Algorithmus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virologisches Ansprechen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert < 50 Kopien/mL im Woche 48-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag • Virologisches Versagen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert ≥ 50 Kopien/mL im Woche 48-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag; oder die keinen HIV-1-RNA-Wert im Woche 48-Analysefenster während der Behandlung hatten, aufgrund: <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapieabbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit ○ Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlende Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war ≥ 50 Kopien/mL • Keine virologischen Daten im Woche 48-Analysefenster: Patienten die keine HIV-1-RNA-Werte während Behandlung im Woche 48-Analysefenster hatten, aufgrund: <ul style="list-style-type: none"> ○ Studienbehandlung wurde aufgrund von UE oder Tod abgebrochen (unabhängig vom letzten HIV-1-RNA-Wert) ○ Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod und fehlende Wirksamkeit (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up, umgezogen) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung war <50 Kopien/mL</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Fehlende Werte im Analysefenster, aber in Studie verbleibend <p>Prüfen auf Nichtunterlegenheit zur 12% Grenze mittels konventionellem 95%-KI-Ansatz. Der Punktschätzer für den Behandlungsunterschied und zugehöriges zweiseitiges 95,002%-KI wurde basierend auf nicht bedingter exakter Methode unter Verwendung von zwei invertierten einseitigen Tests geschätzt.</p> <p>Bei Eintreten der Nichtunterlegenheit wurde anschließend auf Überlegenheit getestet.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA <20 Kopien/mL zu den Wochen 48, 96, und 144 definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Veränderung der CD4-Zellzahl von Baseline zur Woche 48 wird deskriptiv dargestellt. Der Behandlungsunterschied von Baseline und zugehöriges 95%-KI wird mittels ANOVA geschätzt. Außerdem erfolgte eine Analyse mit LOCF-Imputation von fehlenden Daten. <p>Sicherheitsanalyse</p> <p>Analyse basierend auf dem Safety-Set.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer der Medikamenten-Einnahme • UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ UE Grad 1, 2, 3 oder 4 ○ SUE ○ Therapieabbrüche aufgrund von UE ○ Tod ○ UE, die im Zusammenhang mit der Studienbehandlung stehen • Evaluation von Laborwerten • Weitere Auswertungen zur Sicherheit <p>Pharmakokinetische Analyse</p> <p>Im Rahmen der intensiven PK-Substudie wurden Plasmakonzentrationen von BIC mittels deskriptiver Statistiken zusammengefasst und graphisch dargestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für generelle PK-Analysen wurde die Pharmakokinetik von BIC mittels deskriptiven Statistiken und Populationsnäherungsstatistiken analysiert.</p> <p>Patient-Reported Outcomes Deskriptive Auswertung von patientenberichteten Outcomes basierend auf Fragebögen, wie</p> <ul style="list-style-type: none"> • SF-36 • HIV-SI • UCLA SCTC GIT 2.0
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Da der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/mL zu Woche 48 sehr gering war, wurden Subgruppenanalysen zur Untersuchung des Anteils der Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/mL basierend auf dem FAS-Set durchgeführt. Stratifiziert wurde dabei nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ($</\geq 50$ Jahre) • Geschlecht (männlich/weiblich) • Rasse (schwarz/nicht-schwarz) • Region (USA/ex-USA) <p>Alle Subgruppenanalysen wurden basierend auf dem Snapshot-Algorithmus berechnet. Für jeden Subgruppenfaktor wurde des Verhältnis des Behandlungsunterschied und zugehöriges zweiseitiges 95%-KI mittels nicht bedingter exakter Methode unter Verwendung von zwei invertierten einseitigen Tests geschätzt, sowie jeweils eine logistische Regression mit Subgruppen, Behandlung und Interaktion zwischen dem Subgruppen-Faktor und der Behandlung. Die Homogenität des Behandlungseffektes in den Subgruppen wurde mittels Wald-Test bewertet.</p>
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	<p>BIC/FTC/TAF-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> d) 290 e) 290 f) 290 <p>SBR-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> d) 288 e) 287 f) 287
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und	Siehe Flow-Chart

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 20. November 2015 Letzte Beobachtung des letzten Patienten für den Primären Endpunkt: 15. Mai 2017 Letzte Beobachtung des letzten Patienten für die Woche 48 Analyse: 15. Mai 2017 Datenschnitt für die Woche 48 Analyse 5. bzw. 15. May 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch

a:nach CONSORT 2010.

3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, ALT=Alanin-Aminotransferase, ANOVA=Analysis of Variance, AST=Aspartat-Aminotransferase, ATV=Atazanavir, BIC=Bictegravir, CD4=Cluster of Differentiation 4, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, COBI=Cobicistat, CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, CSR=Klinischer Studienbericht, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, eGFR_{CG}=geschätzte glomeruläre Filtrationsrate gemäß Cockcroft-Gault, EKG=Elektrokardiogramm, EVG=Elvitegravir, FAS=Full Analysis-Set, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCV=Hepatitis-C-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HIV-SI=HIV Symptom Index, IDMC=Unabhängiges Daten-Monitoring Komitee, INI=Integrase-Inhibitor, INR=International Normalized Ratio, IVRS/IWRS=Interaktives Sprach-/Webdialogsystem, KI=Konfidenzintervall, KS=Kaposi-Sarkom, LOCF=Last Observation Carried Forward, PK=Pharmakokinetik, PP=Per Protokoll, RNA=Ribonukleinsäure, RTV=Ritonavir, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SF-36=Short Form 36, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, TFV=Tenofovir, UCLA SCTC GIT=University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract, UE=Unerwünschtes Ereignis, ULN=Obergrenze des Normbereichs, USA=Vereinigte Staaten von Amerika

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

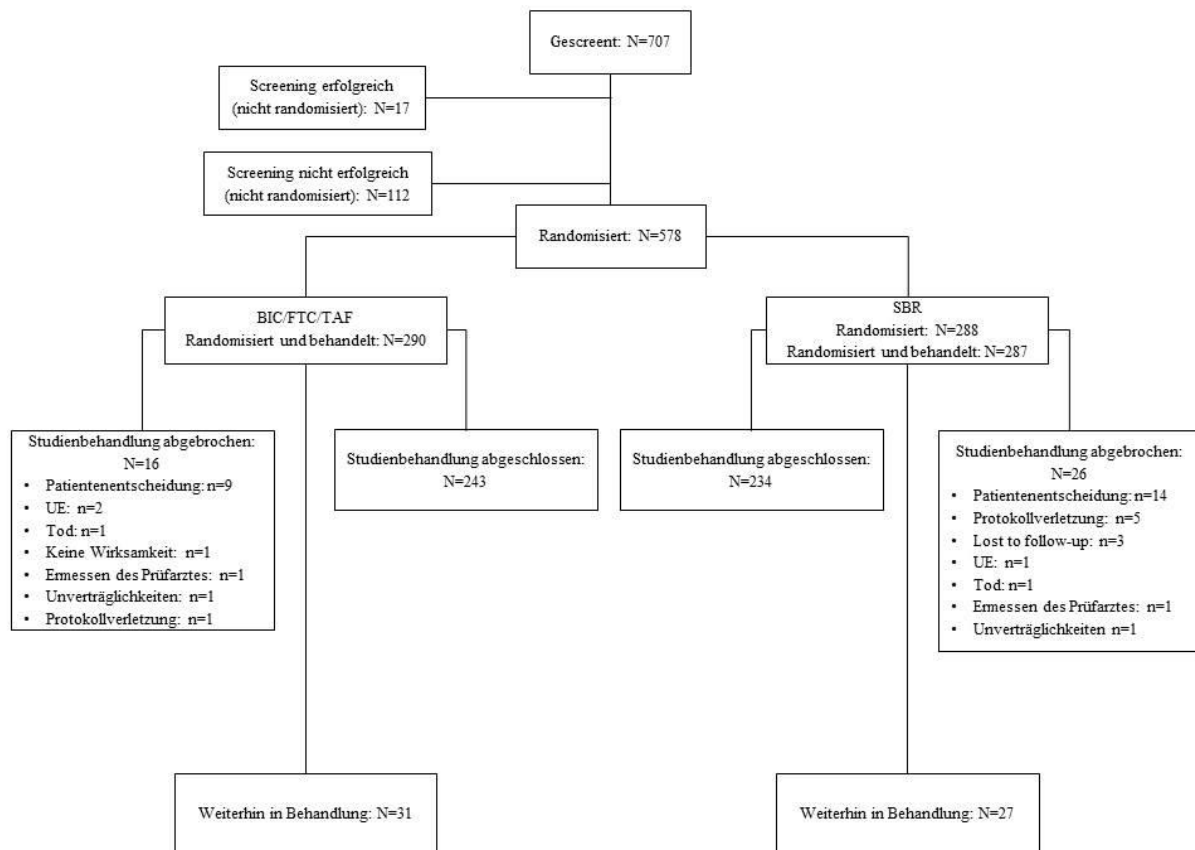


Abbildung 288: Flow-Chart der Studie GS1878

Tabelle 4-253 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS1961

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Umstellung von einer Fixdosiskombination EVG/COBI/FTC/TAF, EVG/COBI/FTC/TDF oder ATV+RTV+FTC/TDF zu einer Fixdosiskombination BIC/FTC/TAF im Vergleich zum Verbleib auf EVG/COBI/FTC/TAF, EVG/COBI/FTC/TDF oder ATV+RTV+FTC/TDF bei HIV-1-infizierten Frauen, die virologisch supprimiert sind.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, offen, multizentrisch, randomisiert, aktiv-kontrolliert, parallel; Zuteilungsverhältnis: 1:1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zusammenfassung der nationalen Änderungen und der zwei Änderungen des ursprünglichen Protokolls vom 20. November 2015.</p> <p>Amendment 1, 30. Juni 2016 wurde zurückgezogen.</p> <p>Amendment 2, 10. November 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der Fallzahl- und Power-Berechnungen um die Rekrutierung von ungefähr 470 Patienten widerzuspiegeln • Veränderung der Sprache bzgl. der Virologie zur Anpassung an die Vorgaben der FDA zum Snapshot-Algorithmus • Hinzufügen von Information zu weiteren klinischen Studien mit der Nutzung von BIC • Hinzufügen einer Sprache zum Risk/Benefit Assessment • Hinzunahme von zwei vordefinierten klinischen Studien von Gilead, von denen Patienten für diese Studie geeignet sein konnten, wie zuvor in den länderspezifischen Addenda für die Dominikanische Republik und Thailand erfasst • Überarbeitung der Vor- und Begleitmedikationen • Hinzunahme von HBV- und HCV-Serumtests zu Woche 48 und alle 48 Wochen nach Woche 48 • Klarstellung von Kriterien für Behandlungsabbruch und Handhabung von Labor-Toxizität • Einschluss eines Abschnitts zur Handhabung von potentieller hepatobiliärer Toxizität • Überarbeitung der Definition spezieller Situationen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste • Weiblich (bei der Geburt), Alter ≥ 18 Jahre • Momentane Behandlung mit einem antiretroviralem Regime von EVG/COBI/FTC/TAF,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>EVG/COBI/FTC/TDF oder ATV+RTV+FTC/TDF für mindestens 3 aufeinanderfolgende Monate vor Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschluss der Woche 48 Visite oder späteren Visite in der Studie GS-US-236-0128, Abschluss der Woche 96 Visite oder einer späteren Visite der in Studie GS-US-292-0109 oder Abschluss der Woche 144 Visite oder einer späteren Visite in der Studie GS-US-292-0104 oder in der Studie GS-US-292-0111 • Dokumentierte Viruslast <50 HIV-1-RNA-Kopien/mL für mindestens drei Monate vor Screening. Nachdem eine Viruslast <50 HIV-1-RNA-Kopien/mL erreicht war, war für einzelne Messungen der Viruslast ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL bei folgender Suppression zu <50 HIV-1-RNA-Kopien/mL erlaubt • HIV-RNA <50 Kopien/mL zum Screening • Normales EKG; anderenfalls musste der Prüfarzt bestätigen, dass die Abweichung nicht klinisch relevant ist • Adäquate Nierenfunktion: $eGFR_{CG} \geq 50$ mL/min gemäß Cockcroft-Gault Formel. • Lebertransaminasen (AST und ALT) ≤ 5 x ULN • Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5$ mg/dL oder normales direktes Bilirubin • Adäquate hämatologische Funktion (absolute Zahl neutrophiler Granulozyten $\geq 750/mm^3$; Thrombozyten $\geq 50.000/mm^3$; Hämoglobin $\geq 8,5$ g/dL) • Serum-Amylase ≤ 5 x ULN (Patienten mit Serum-Amylase > 5 x ULN blieben geeignet falls Serumlipase ≤ 5 x ULN war) • Gebärfähige Frauen stimmten zu, ab dem Screening für die Dauer der Studienbehandlung und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung hochwirksame Verhütungsmethoden zu verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuell abstinert. <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden nutzten, müssen diese Methode für mindestens drei Monate vor Studienbehandlung verwendet haben ○ Patientinnen, die seit mindestens

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12 Monaten in der Menopause sind, aber keine Dokumentation eines ovariellen Hormonmangels haben, müssen beim Screening einen FSH-Wert haben, der innerhalb des postmenopausalen Bereiches basierend auf dem Referenzbereiches des Zentrallabor liegt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine dokumentierten oder erwarteten Resistenzen gegen FTC, TFV, ATV oder EVG eingeschlossen, aber nicht beschränkt auf die Reverse Transkriptase-Mutationen K65R und M184V/I <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose eines AIDS-definierendes Ereignisses (CDC Klasse C; im CSR beschrieben als Stage 3 HIV-related Opportunistic Illness) innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Dekompensierte Zirrhose (d. h. Aszites, Enzephalopathie, etc.) • Behandlung mit Immunsuppressiva oder Chemotherapie innerhalb 3 Monate vor Screening oder in der Erwartung, diese Behandlungen oder systemische Steroide während der Studie zu erhalten • Aktueller Alkohol- oder Substanzgebrauch, der nach Meinung des Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt • Vorgeschichte einer Malignität (inklusive unbehandelter Karzinom in situ) oder bestehende Malignität außer kutanes KS, Basalzellkarzinom oder reseziertes, nicht-invasives kutanes Plattenepithelkarzinom. Patienten mit kutanem KS waren geeignet, durften allerdings innerhalb 30 Tage vor Baseline keine systemische Therapie für KS erhalten, und es durfte auch nicht erwartet werden, dass sie während der Studie eine systemische Therapie benötigen • Aktive, ernste Infektionen (andere als HIV-1-Infektion), die parenterale antibiotische oder antimykotische Therapien innerhalb 30 Tage vor Baseline erfordern • Teilnahme in einer anderen klinischen Studie als GS-US-236-0128, GS-US-236-0109, GS-US-236-0104 oder GS-US-236-0111, inklusive Beobachtungsstudien,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																										
		<p>ohne vorheriges Einverständnis des Sponsors war während der Teilnahme an dieser Studie verboten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche andere klinische Umstände oder vorherige Therapie, die den Patienten nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für die Studie oder unfähig, die Dosierungsanforderungen einzuhalten, gemacht hätten • Jegliche bekannte Allergie gegen Inhaltsstoffen von BIC/FTC/TAF, EVG/COBI/FTC/TAF, EVG/COBI/FTC/TDF, ATV, RTV oder FTC/TDF Tabletten • Schwangere Frauen (bestätigt durch einen positiven Serum-Schwangerschaftstest) • Stillende Frauen • Belegte akute Hepatitis in den letzten 30 Tagen vor Studieneintritt • Aktive Tuberkuloseinfektion • Erhalt einer andauernden Therapie mit einem der folgenden Medikamente <table border="1" data-bbox="890 1025 1390 1986"> <thead> <tr> <th data-bbox="890 1025 1157 1093">Medikamentenklasse</th> <th data-bbox="1157 1025 1390 1093">Verbotene Wirkstoffe^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="890 1104 1390 1142">BIC/FTC/TAF-Patienten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1149 1157 1182">Antiarrhythmika</td> <td data-bbox="1157 1149 1390 1182">Dofetilide</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1189 1157 1317">Antikonvulsiva</td> <td data-bbox="1157 1189 1390 1317">Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1323 1157 1384">Antiretrovirale Substanzen</td> <td data-bbox="1157 1323 1390 1384">ist</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1391 1157 1451">Mittel gegen Mykobakterien</td> <td data-bbox="1157 1391 1390 1451">Rifampin, Rifapentin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1458 1157 1585">Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen</td> <td data-bbox="1157 1458 1390 1585">Cisaprid</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1592 1157 1653">Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung</td> <td data-bbox="1157 1592 1390 1653">Johanniskraut, Echinacea</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="890 1659 1390 1697">SBR-Patienten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1704 1157 1765">Alpha-1 Adrenorezeptor Antagonist</td> <td data-bbox="1157 1704 1390 1765">Alfuzosin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1771 1157 1832">Antiarrhythmika</td> <td data-bbox="1157 1771 1390 1832">Amiodaron, Dronedaron</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1839 1157 1944">Antikonvulsiva</td> <td data-bbox="1157 1839 1390 1944">Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1951 1157 1986">Mittel gegen</td> <td data-bbox="1157 1951 1390 1986">Rifampin</td> </tr> </tbody> </table>	Medikamentenklasse	Verbotene Wirkstoffe ^a	BIC/FTC/TAF-Patienten		Antiarrhythmika	Dofetilide	Antikonvulsiva	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin	Antiretrovirale Substanzen	ist	Mittel gegen Mykobakterien	Rifampin, Rifapentin	Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen	Cisaprid	Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung	Johanniskraut, Echinacea	SBR-Patienten		Alpha-1 Adrenorezeptor Antagonist	Alfuzosin	Antiarrhythmika	Amiodaron, Dronedaron	Antikonvulsiva	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin	Mittel gegen	Rifampin
Medikamentenklasse	Verbotene Wirkstoffe ^a																											
BIC/FTC/TAF-Patienten																												
Antiarrhythmika	Dofetilide																											
Antikonvulsiva	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin																											
Antiretrovirale Substanzen	ist																											
Mittel gegen Mykobakterien	Rifampin, Rifapentin																											
Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen	Cisaprid																											
Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung	Johanniskraut, Echinacea																											
SBR-Patienten																												
Alpha-1 Adrenorezeptor Antagonist	Alfuzosin																											
Antiarrhythmika	Amiodaron, Dronedaron																											
Antikonvulsiva	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin																											
Mittel gegen	Rifampin																											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																										
		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="882 282 1155 315">Mykobakterien</td> <td data-bbox="1155 282 1390 315"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 315 1155 349">Antipsychotika</td> <td data-bbox="1155 315 1390 349">Lurasidon, Pimozid</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 349 1155 539">Antiretrovirale Substanzen</td> <td data-bbox="1155 349 1390 539">Jegliche antiretrovirale Substanz, die nicht Teil der Studienmedikation ist</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 539 1155 663">Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen</td> <td data-bbox="1155 539 1390 663">Cisaprid</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 663 1155 741">Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung</td> <td data-bbox="1155 663 1390 741">Johanniskraut</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 741 1155 775">Krebsmedikamente</td> <td data-bbox="1155 741 1390 775">Irinotecan^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 775 1155 931">Ergot-Derivate</td> <td data-bbox="1155 775 1390 931">Ergotamin, Ergonovin, Dihydroergotamin, Methylegonovin, Ergometrin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 931 1155 1010">HMG-CoA Reduktaseinhibitoren</td> <td data-bbox="1155 931 1390 1010">Simvastatin, Lovastatin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 1010 1155 1111">Phosphodiesterase-5 Inhibitoren</td> <td data-bbox="1155 1010 1390 1111">Sildenafil (für pulmonale arterielle Hypertonie)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 1111 1155 1189">Sedativa/Hypnotika</td> <td data-bbox="1155 1111 1390 1189">Midazolam (peroral), Triazolam</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 1189 1155 1223">Kalziumkanalblocker</td> <td data-bbox="1155 1189 1390 1223">Bepridil</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 1223 1155 1301">Mittel gegen chronische Angina</td> <td data-bbox="1155 1223 1390 1301">Ranolazin</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="882 1301 1390 1413"> <p>a: Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 30 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen</p> <p>b: Gilt nur für ATV-enhaltendes Regime</p> </td> </tr> </table>	Mykobakterien		Antipsychotika	Lurasidon, Pimozid	Antiretrovirale Substanzen	Jegliche antiretrovirale Substanz, die nicht Teil der Studienmedikation ist	Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen	Cisaprid	Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung	Johanniskraut	Krebsmedikamente	Irinotecan ^b	Ergot-Derivate	Ergotamin, Ergonovin, Dihydroergotamin, Methylegonovin, Ergometrin	HMG-CoA Reduktaseinhibitoren	Simvastatin, Lovastatin	Phosphodiesterase-5 Inhibitoren	Sildenafil (für pulmonale arterielle Hypertonie)	Sedativa/Hypnotika	Midazolam (peroral), Triazolam	Kalziumkanalblocker	Bepridil	Mittel gegen chronische Angina	Ranolazin	<p>a: Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 30 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen</p> <p>b: Gilt nur für ATV-enhaltendes Regime</p>	
Mykobakterien																												
Antipsychotika	Lurasidon, Pimozid																											
Antiretrovirale Substanzen	Jegliche antiretrovirale Substanz, die nicht Teil der Studienmedikation ist																											
Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen	Cisaprid																											
Herbale/Natürliche Nahrungsergänzung	Johanniskraut																											
Krebsmedikamente	Irinotecan ^b																											
Ergot-Derivate	Ergotamin, Ergonovin, Dihydroergotamin, Methylegonovin, Ergometrin																											
HMG-CoA Reduktaseinhibitoren	Simvastatin, Lovastatin																											
Phosphodiesterase-5 Inhibitoren	Sildenafil (für pulmonale arterielle Hypertonie)																											
Sedativa/Hypnotika	Midazolam (peroral), Triazolam																											
Kalziumkanalblocker	Bepridil																											
Mittel gegen chronische Angina	Ranolazin																											
<p>a: Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 30 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen</p> <p>b: Gilt nur für ATV-enhaltendes Regime</p>																												
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	58 Studienzentren in 5 Ländern; Vereinigte Staaten(30), Russische Föderation (19), Thailand (6), Dominikanische Republik (2), Uganda (1)																										
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>BIC/FTC/TAF-Gruppe: BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) einmal täglich oral unabhängig von den Mahlzeiten</p> <p>SBR-Gruppe: Verbleib auf momentanem Regime bestehend aus EVG/COBI/FTC/TAF, EVG/COBI/FTC/TDF oder ATV+RTV+FTC/TDF einmal täglich oral mit den Mahlzeiten</p>																										
6	Zielkriterien																											
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	<u>Primäres Zielkriterium:</u>																										

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Umstellung auf BIC/FTC/TAF im Vergleich zum Verbleib auf einem Regime bestehen aus EVG/COBI/FTC/TAF, EVG/COBI/FTC/TDF oder ATV+RTV+FTC/TDF bei HIV-1-infizierten, virologisch supprimierten Frauen, anhand des Verhältnis von Patientinnen mit HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/mL zu Woche 48 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Bewertung der Sicherheit und Toleranz der beiden Studienbehandlungen zu Woche 48
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtzahl von 470 Patienten wurde im Verhältnis von 1:1 den beiden Behandlungsgruppen zugewiesen um mit einer Power von mindestens 87%, eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 4% hinsichtlich der Differenz des Anteils der Patienten mit HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/mL zu Woche 48 zwischen den beiden Behandlungsgruppen, zu zeigen. Es wurde angenommen, dass in beiden Behandlungsgruppen 2% der Patienten mit HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/mL zu Woche 48 sind (basierend auf den Studien zu EVG/COBI/FTC/TAF und EVG/COBI/FTC/TDF), eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 4% und ein 1-seitiges 0,025-Signifikanzlevel hatten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es erfolgten eine Zwischenanalysen durch ein unabhängiges Daten-Monitoring Komitee (IDMC), nachdem der letzte Patient die Studiervisite in Woche 24 abgeschlossen oder die Studienbehandlung abgebrochen hat. Bei der Zwischenanalyse wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und der Studienfortschritt untersucht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 und wurde stratifiziert nach Vorbehandlung zum Screening
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax /	Zuteilung einer individuellen Patientenummer nach der Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS/IWRS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	IVRS/IWRS durch Bracket (USA)
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?	a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Populationen</p> <p><u>Full-Analysis-Set (FAS)</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen); die Analyse erfolgte entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe</p> <p><u>Per Protokoll (PP)-Set</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keine schweren Protokollverletzungen begangen haben (sekundäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen); Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation</p> <p><u>Safety-Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen); Daten wurden bis 30 Tage nach Medikamenten-Einnahme gesammelt; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation</p> <p><u>PK Analyse-Set</u> Alle Patienten, die auf eine Behandlung mit BIC/FTC/TAF randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung BIC/FTC/TAF erhalten haben und für die mindestens eine Konzentrationsbeobachtung eines Analyten (BIC, FTC, TAF) vorliegt (primäres Analyse-Set für generelle PK-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse)</p> <p>Fehlende Werte In der Regel werden fehlende Werte nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Demografie und Baseline Charakteristika Darstellung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stichprobengröße • Mittelwert • Standardabweichung • Median • 1. Quartil • 3. Quartil • Minimum • Maximum <p>für kontinuierliche Daten, und Anzahl und Prozent für kategoriale Daten. Für kategoriale Daten wurde zum Vergleich der Behandlungsgruppen ein Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet. Bei kontinuierlichen Daten wurde dazu ein 2-seitiger Wilcoxon Rangsummen Test verwendet.</p> <p>Wirksamkeitsanalyse Primäre Analyse basierend auf dem FAS, sekundäre Analyse basierend auf dem PP <u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/mL in Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus. Analysefenster für Woche 48: Tag 295 bis inklusive Tag 378 Snapshot-Algorithmus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virologisches Ansprechen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert < 50 Kopien/mL im Woche 48-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag • Virologisches Versagen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert ≥ 50 Kopien/mL im Woche 48-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag; oder die keinen HIV-1-RNA-Wert im Woche 48-Analysefenster während der Behandlung hatten, aufgrund: <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapieabbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlende Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war ≥ 50 Kopien/mL ● Keine virologischen Daten im Woche 48-Analysefenster: Patienten die keine HIV-1-RNA-Werte während Behandlung im Woche 48-Analysefenster hatten, aufgrund: <ul style="list-style-type: none"> ○ Studienbehandlung wurde aufgrund von UE oder Tod abgebrochen (unabhängig vom letzten HIV-1-RNA-Wert) ○ Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod und fehlende Wirksamkeit (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up, umgezogen) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war < 50 Kopien/mL ○ Fehlende Werte im Analysefenster, aber in Studie verbleibend <p>Prüfen auf Nichtunterlegenheit zur 4% Grenze mittels konventionellem 95%-KI-Ansatz. Der Punktschätzer für den Behandlungsunterschied und zugehöriges zweiseitiges 95,001%-KI wurde basierend auf nicht bedingter exakter Methode unter Verwendung von zwei invertierten einseitigen Tests geschätzt.</p> <p>Bei Eintreten der Nichtunterlegenheit wurde anschließend auf Überlegenheit getestet.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Anteil Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/mL zu Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus ● Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA < 20 Kopien/mL zu den Wochen 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus ● Anteil Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/mL zu Woche 48 unter Verwendung von zwei verschiedenen Imputationsmechanismen (Missing=Failure und Missing=Excluded) ● Veränderung der CD4-Zellzahl von Baseline zur Woche 48 wird deskriptiv dargestellt. Der Behandlungsunterschied von Baseline und zugehöriges 95%-KI wird mittels ANOVA geschätzt. Außerdem erfolgte eine Analyse mit LOCF-Imputation von fehlenden Daten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheitsanalyse Analyse basierend auf dem Safety-Set.</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ UE Grad 1, 2, 3 oder 4 ○ SUE ○ Therapieabbrüche aufgrund von UE ○ Tod ○ UE, die im Zusammenhang mit der Studienbehandlung stehen • Evaluation von Laborwerten • Weitere Auswertungen zur Sicherheit <p>Pharmakokinetische Analyse Für generelle PK-Analysen wurde die Pharmakokinetik von BIC mittels deskriptiven Statistiken und Populationsnäherungsstatistiken analysiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Da der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/mL zu Woche 48 sehr gering war, wurden Subgruppenanalysen zur Untersuchung des Anteils der Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/mL basierend auf dem FAS durchgeführt. Stratifiziert wurde dabei nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ($</\geq 50$ Jahre) • Rasse (schwarz/nicht-schwarz) • Region (USA/ex-USA) • Adhärenz ($</\geq 95$ %) <p>Alle Subgruppenanalysen wurden basierend auf dem Snapshot-Algorithmus berechnet. Für jeden Subgruppenfaktor wurde des Verhältnis des Behandlungsunterschied und zugehöriges zweiseitiges 95%-KI mittels nicht bedingter exakter Methode unter Verwendung von zwei invertierten einseitigen Tests geschätzt, sowie jeweils eine logistische Regression mit Subgruppen, Behandlung und Interaktion zwischen dem Subgruppen-Faktor und der Behandlung. Die Homogenität des Behandlungseffektes in den Subgruppen wurde mittels Wald-Test bewertet.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	BIC/FTC/TAF-Gruppe:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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) 235 b) 234 c) 234 SBR-Gruppe: a) 237 b) 236 c) 236
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 19. Februar 2016 Letzte Beobachtung des letzten Patienten für den Primären Endpunkt: 9. Oktober 2017 Letzte Beobachtung des letzten Patienten für die Woche 48 Analyse: 11. Oktober 2017 Datenschnitt für die Woche 48 Analyse 22. September bzw. 11. Oktober 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, ALT=Alanin-Aminotransferase, ANOVA=Analysis of Variance, AST=Aspartat-Aminotransferase, ATV=Atazanavir, BIC=Bictegravir, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, CSR=Klinischer Studienbericht, eGFR_{CG}=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate gemäß Cockcroft-Gault, EKG=Elektrokardiogramm, EVG=Elvitegravir, FAS=Full Analysis-Set, FDA=Food and Drug Administration, FSH=Follikelstimulierendes Hormon, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCV=Hepatitis-C-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HMG-CoA=3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A, IDMC=Unabhängiges Daten-Monitoring Komitee, IVRS/IWRS=Interaktives Sprach-/Webdialogsystem, KI=Konfidenzintervall, KS=Kaposi-Sarkom, LOCF=Last Observation Carried Forward, PK=Pharmakokinetik, PP=Per Protokoll, RNA=Ribonukleinsäure, RTV=Ritonavir, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, TFV=Tenofovir, UE=Unerwünschtes Ereignis, ULN=Obergrenze des Normbereichs, USA=Vereinigte Staaten von Amerika</p>		

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

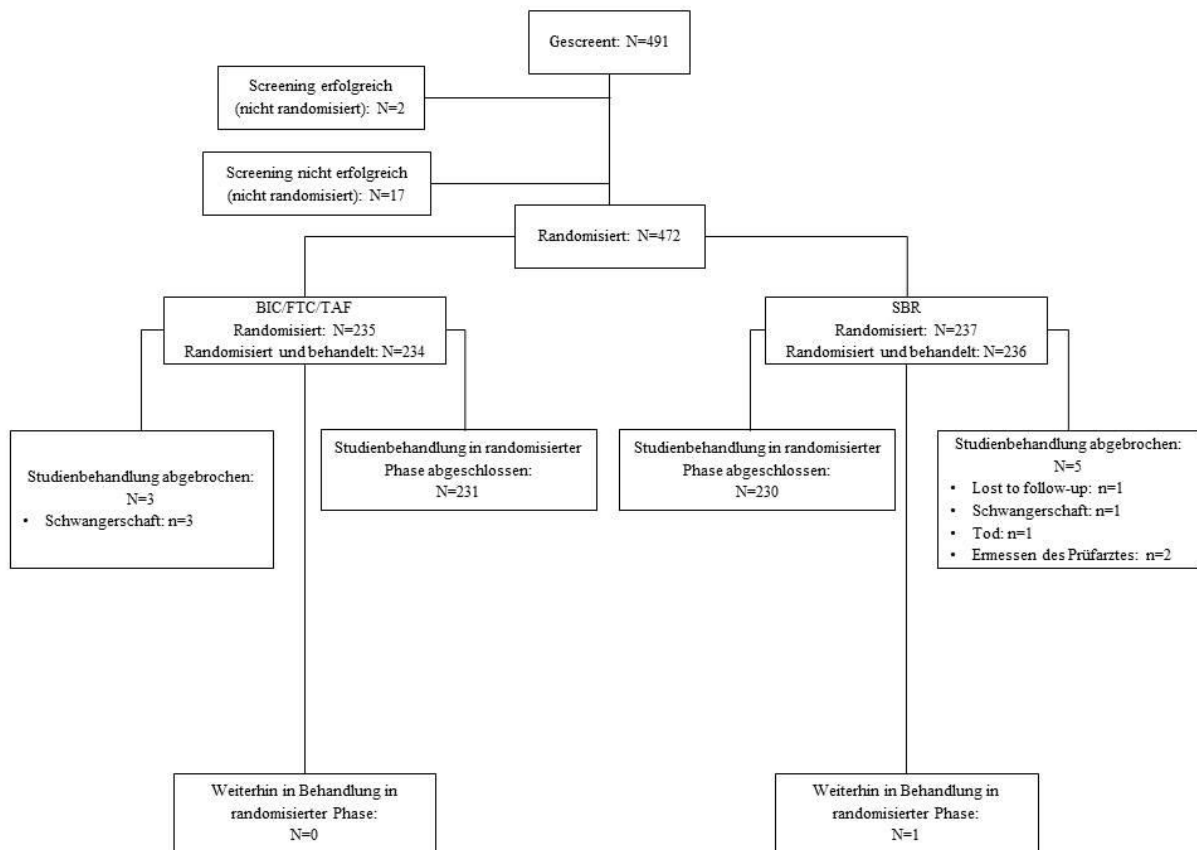


Abbildung 289: Flow-Chart der Studie GS1961

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-254 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS1489

Studie: GS1489

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
GS1489 Clinical study report zu Woche 48	GS1489 CSR
GS1489 Clinical trial protocol	GS1489 CTP
GS1489 Statistical analysis plan zu Woche 48	GS1489 SAP
CSR=Klinischer Studienbericht, CTP=Klinisches Studienprotokoll, SAP=Statistischer Analyseplan	

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:

Da ein IVRS/TWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde.

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:

Da ein IVRS/TWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzuteilung verdeckt war.

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:

Die Patienten waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler bzw. Prüfarzte waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle relevanten Analysen wurden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet.

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

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden

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

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden.
Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Symptomatik anhand des HIV-SI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PSQI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

Die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 sind erhöht.

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:

Aufgrund der erhöhten Nichtberücksichtigungsanteile wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-255 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS1490

Studie: GS1490

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
GS1490 Clinical study report zu Woche 48	GS1490 CSR
GS1490 Clinical trial protocol	GS1490 CTP
GS1490 Statistical analysis plan zu Woche 48	GS1490 SAP
CSR=Klinischer Studienbericht, CTP=Klinisches Studienprotokoll, SAP=Statistischer Analyseplan	

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:

Da ein IVRS/TWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde.

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:

Da ein IVRS/TWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzuteilung verdeckt war.

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:

Die Patienten waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler bzw. Prüfarzte waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle relevanten Analysen wurden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet.

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

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

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

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Zwar sind die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 leicht erhöht, die Studienabbrecher sind jedoch detailliert beschrieben und die Anteile sind zwischen den Armen ausgeglichen. Vor diesem Hintergrund führt der leicht erhöhte Nichtberücksichtigungsanteil nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzials des gesamten Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Symptomatik anhand des HIV-SI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

Die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 sind erhöht.

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:

Aufgrund der erhöhten Nichtberücksichtigungsanteile wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

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

Die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 sind erhöht.

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:

Aufgrund der erhöhten Nichtberücksichtigungsanteile wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PSQI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

Die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 sind erhöht.

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:

Aufgrund der erhöhten Nichtberücksichtigungsanteile wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-256 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS1844

Studie: GS1844

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
GS1844 Clinical study report zu Woche 48	GS1844 CSR
GS1844 Clinical trial protocol	GS1844 CTP
GS1844 Statistical analysis plan zu Woche 48	GS1844 SAP
CSR=Klinischer Studienbericht, CTP=Klinisches Studienprotokoll, SAP=Statistischer Analyseplan	

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:

Da ein IVRS/TWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde.

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:

Da ein IVRS/TWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzuteilung verdeckt war.

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:

Die Patienten waren gegenüber der Zuteilung verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler bzw. Prüfarzte waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle relevanten Analysen wurden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet.

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

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

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

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PSQI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

Die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 sind erhöht.

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:

Aufgrund der erhöhten Nichtberücksichtigungsanteile wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-257 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS1878

Studie: GS1878

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
GS1878 Clinical study report zu Woche 48	GS1878 CSR
GS1878 Clinical trial protocol	GS1878 CTP
GS1878 Statistical analysis plan zu Woche 48	GS1878 SAP
CSR=Klinischer Studienbericht, CTP=Klinisches Studienprotokoll, SAP=Statistischer Analyseplan	

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:

Da ein IVRS/TWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde.

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:

Da ein IVRS/TWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzuteilung verdeckt war.

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:

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Patienten gegenüber der Zuteilung nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Behandler bzw. Prüfarzte gegenüber der Zuteilung nicht verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle relevanten Analysen wurden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet.

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:

Das offene Studiendesign führt nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene; der Einfluss der fehlenden Verblindung auf ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wird für die einzelnen Endpunkte separat diskutiert. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich.

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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Auch das offene Studiendesign hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich

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:

Zwar sind die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 leicht erhöht, die Studienabbrecher sind jedoch detailliert beschrieben und die Anteile sind zwischen den Armen ausgeglichen. Vor diesem Hintergrund führt der leicht erhöhte Nichtberücksichtigungsanteil nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzials des gesamten Endpunktes. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Auch das offene Studiendesign hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, wodurch eine Beeinflussung des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 sind erhöht.

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:

Aufgrund der fehlenden Verblindung und da ein Einfluss der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, sowie aufgrund der erhöhten Nichtberücksichtigungsanteile wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, wodurch eine Beeinflussung des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht ausgeschlossen werden kann.

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:

Die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 48 der Unterendpunkte UE anhand des HIV-SI sowie UE anhand des UCLA SCTC GIT sind erhöht.

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:

Aufgrund der fehlenden Verblindung und da ein Einfluss der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Tabelle 4-258 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS1961

Studie: GS1961

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
GS1961 Clinical study report zu Woche 48	GS1961 CSR
GS1961 Clinical trial protocol	GS1961 CTP
GS1961 Statistical analysis plan zu Woche 48	GS1961 SAP
CSR=Klinischer Studienbericht, CTP=Klinisches Studienprotokoll, SAP=Statistischer Analyseplan	

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:

Da ein IVRS/TWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde.

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:

Da ein IVRS/TWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzuteilung verdeckt war.

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:

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Patienten gegenüber der Zuteilung nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Behandler bzw. Prüfarzte gegenüber der Zuteilung nicht verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle relevanten Analysen wurden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet.

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:

Das offene Studiendesign führt nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene; der Einfluss der fehlenden Verblindung auf ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wird für die einzelnen Endpunkte separat diskutiert. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Virologische Wirksamkeit (Virologisches Versagen)****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Auch das offene Studiendesign hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich

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

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

8. 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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Auch das offene Studiendesign hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, wodurch eine Beeinflussung des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht ausgeschlossen werden kann.

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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:

Aufgrund der fehlenden Verblindung und da ein Einfluss der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (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:
